

**EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DAS KLEBEN VON
TIBIAFRAKTUREN BEIM KANINCHEN**

Joachim Dinkelacker

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553803_0040

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. Dr. R. Zenker

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS
KLEBEN VON TIBIAFRAKTUREN BEIM KANINCHEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Joachim Dinkelacker

aus

Sindelfingen

Jahr

1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. R. Bedacht

Mitberichterstatter: Professor Dr. Dr. R. Zenker

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.Okt.1973



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Theoretischer Teil	2
I. Der Knochen	2
1. Die Zellen	2
2. Das organische Stroma	4
a. Die Grundsubstanz	4
b. Die Fasern	5
3. Die anorganischen Bestandteile	6
4. Die Mineralisation	7
5. Die Struktur des Lamellenknochens	9
6. Der Knochenstoffwechsel	10
7. Umbau, Abbau und Neubildung des Knochens	11
II. Die Frakturheilung	14
1. Die Primärheilung	14
a. Die Geschichte	14
b. Physikalische Einflüsse auf die primäre Knochenbruchheilung	14
c. Formen der Primärheilung	16
d. Die Klinik	18
2. Die Sekundärheilung	18
a. Die Kallusbildung	19
b. Der zeitliche Ablauf der Frakturheilung	21
c. Physikalische Einflüsse auf die sekundäre Frakturheilung	22
d. Die Klinik	23
III. Gewebekleber in der Chirurgie	24
1. Die Cyanoacrylatkleber	25
a. Polymerisationsvorgang	25
b. Abbau und Abtransport	26
c. Cancerogenität	28
d. Toxizität	28
e. Physikalische Eigenschaften	29
f. Bakteriologische Untersuchungen	30
2. Das Butylcyanoacrylat	31
3. Der Gelatine-Resorcin-Formaldehyd-Kleber	35
a. Chemische Zusammensetzung	36
b. Zubereitung und Applikation	37
c. Bakteriologische Wirkung	38
d. Abbau	38
e. Histiotoxizität und Gewebereaktion	38
f. Anwendung im Tierexperiment	40
4. Vergleich zwischen Butylcyanoacrylat- und Gelatine-Resorcin-Formaldehyd-Kleber	40

	Seite
IV. Kunststoffe und Leimsubstanzen in der Knochenchirurgie	43
Experimenteller Teil	48
I. Material und Methode	48
II. Ergebnisse der Experimente	55
1. Glutin-Kleber	55
a. Einwöchige Versuchsdauer	55
b. Dreiwöchige Versuchsdauer	56
c. Fünföchige Versuchsdauer	60
2. Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber	63
a. Einwöchige Versuchsdauer	63
b. Dreiwöchige Versuchsdauer	65
c. Fünföchige Versuchsdauer	68
3. Histoacryl-Kleber	71
a. Einwöchige Versuchsdauer	71
b. Dreiwöchige Versuchsdauer	73
c. Fünföchige Versuchsdauer	76
Diskussion	80
Zusammenfassung	86
Literaturverzeichnis	88
Lebenslauf, Danksagung	97,98

EINLEITUNG

In der Frakturbehandlung hat die Osteosynthese heute einen festen Platz eingenommen. Die Metallosteosynthese hat neben ihren unbestreitbaren Vorteilen auch Nachteile. Man denke nur an den apparativen Aufwand und daran, daß die implantierten Fremdkörper später wieder entfernt werden müssen. Es ist daher naheliegend, daß man weiterhin nach anderen Verfahren sucht. Die Vorstellung, Frakturen einfach zu leimen, ist durch die Entwicklung neuer Klebstoffe wieder näher gerückt.

Auf Anregung von Herrn Priv. Doz. Dr. R. Bedacht habe ich in Tierexperimenten untersucht, ob eine belastungsstabile Frakturklebung mit den von mir verwendeten Leimsubstanzen, einem Butylcyanoacrylat - Kleber, einem Gelatine - Resorcin - Aldehyd - Kleber und einem Klebstoff auf Glutin - Basis, möglich ist. Darüberhinaus sollte in diesen Experimenten geprüft werden, inwiefern die Frakturheilung von den Leimsubstanzen beeinflusst wird.

THEORETISCHER TEIL

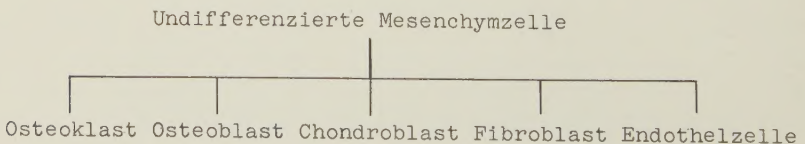
I. DER KNOCHEN

Der Knochen ist ein hochspezialisiertes Bindegewebe, das sich durch Verkalkung seiner organischen Grundsubstanz auszeichnet. Je nach Art des Knochengewebes unterscheidet man Faserknochen und Lamellenknochen. Faserknochen hat im Gegensatz zum lamellären keine Haversschen Systeme. Die kollagenen Fasern des Bindegewebes setzen sich kontinuierlich in die Knochenbälkchen fort (Kriterium des Faserknochens). Am Lamellenknochen unterscheidet man Compacta und Spongiosa. Die mechanische Festigkeit des Skelets wird durch den kompakten Knochen erreicht; der spongiöse Anteil ist mit seiner großen Oberfläche, die er den Körperflüssigkeiten bietet, hauptsächlich am Stoffwechsel beteiligt (BAUER).

1. Die Zellen

MC LEAN und URIST meinen, daß Osteoblasten, Osteocyten und Osteoklasten einen gemeinsamen Ursprung aber verschiedene Funktionen haben; unter bestimmten Bedingungen können sie ihre Aufgaben wechselseitig übernehmen. Sämtliche mesenchymalen Zellen können Knochen bilden (BLOCK).

VITALI stellte 1965 folgendes Schema auf:



Es ist nicht sicher bekannt, bis zu welchem Differenzierungsgrad die Zellen von einer Form in die andere übergehen können. Als differenzierende Faktoren werden neben Ernährung und Mechanik noch Induktion durch bereits bestehende Zelleinheiten oder Stoffe diskutiert (siehe später: Knochenneubildung).

Die Osteoblasten haben eine annähernd kubische Form mit einer Kantenlänge von 15 bis 20 μ (HÖVELS). Sie zeigen die charakteristischen Eigenschaften einer aktiv sezernierenden Zelle (FLEISCH): hypertrophischer Golgi-Apparat, exzentrischer Kern mit Nukleolen, viele Mitochondrien, cytoplasmatische Einschlüsse und Vakuolen. Sie produzieren Mucopolysaccharide und Kollagenfasern (SANDRITTER); ihr basophiles Cytoplasma ist reich an alkalischer Phosphatase, der nach FLEISCH eine Bedeutung für die Mineralisation des Knochens zukommt. Sie umkleiden die Knochenbälkchen als kontinuierliche Hülle (VITALI), so daß man auch von einer "Osteoblastentapete" spricht.

Im Laufe der Knochenbildung mauern sich die Osteoblasten in der zunächst unverkalkten, später verkalkten Grundsubstanz ein und werden zu Osteocyten (FLEISCH). Sie behalten den Mitochondrien- und Enzymbestand der Osteoblasten, sind glykogenreich und haben Spindelform. Es ist anzunehmen, daß sie - soweit dies erforderlich ist - organische Grundsubstanz bilden können (Mc LEAN und URIST). Die Osteocyten stehen untereinander und mit der "Osteoblastentapete" durch feine Cytoplasmaausläufer in Verbindung; dadurch ist ihre Ernährung und der Stoffaustausch ermöglicht.

Die Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen mit acidophi-

lem Cytoplasma; sie liegen unregelmäßig eingestreut in der "Osteoblastentapete" zwischen den Osteoblasten. Im Elektronenmikroskop werden an der dem Knochen zugewandten Seite Mikrovilli sichtbar (KÖLLIKERs Bürstensaum), wodurch die Zelloberfläche um ein vielfaches vergrößert wird. Sie enthalten Carboanhydrase, welche nach SIEGMUND und DULCE unter Steuerung von Parathormon zu einer lokalen Wasserstoffionen-anreicherung führt. Die Funktion der Osteoklasten ist nicht endgültig geklärt. Die morphologischen Befunde und die Enzymausstattung legen aber die Vermutung nahe, daß sie direkt mit dem Knochenab- und -umbau zu tun haben (HÖVELS). Eventuell bewältigen die Osteoklasten auch den Abtransport der Knochenabbauprodukte (VITALI).

2. Das organische Stroma

a. Die Grundsubstanz

Diese Substanz ist strukturlos; sie besteht chemisch aus polymerisierten Kolloiden, insbesondere Mucopolysacchariden. Dies sind anionische Polymere, bestehend aus Hexosamin, Hexuronsäure und einer Hexose, die an ein nicht kollagenartiges Protein gebunden sind (FLEISCH). Die Synthese erfolgt vorwiegend in den Osteoblasten und ist abhängig von Hormonen wie Wachstumshormon, Corticosteroiden, Thyroxin und Insulin; Cortison zum Beispiel hemmt die Synthese von Chondroitinschwefelsäure, einem Mucopolysaccharid. Auch gewisse Vitamine, insbesondere Ascorbinsäure, beeinflussen die Mucopolysaccharidsynthese. FLEISCH und VITALI stellen fest, daß die Grundsubstanz auf die Fasersynthese, den Stoffwechsel zwischen den Gefäßen und Zellen und

auf den Verkalkungsvorgang Einfluß hat. Voll verkalkter Knochen enthält nur hochpolymere Mucopolysaccharide, frisch verkalkter oder abgebauter Knochen nur niederpolymer.

b. Die Fasern

Das fibröse Stroma besteht hauptsächlich aus Kollagen, einem Faserprotein, das sich durch seine ungewöhnliche Aminosäuresequenz und seine Faserstruktur von den meisten anderen Proteinen unterscheidet: es enthält viel Glycin, Prolin, Hydroxyprolin und Hydroxylysin, wenig Tyrosin, Histidin und Methionin, kein Tryptophan und Cystin (Mc LEAN und URIST). Die Peptidkette (= Primärstruktur) hat Helixstruktur (= Sekundärstruktur), wobei die Peptidketten vorwiegend durch Wasserstoffbrücken und nicht durch Disulfidbrücken stabilisiert sind (KAISER). Durch Zusammentreten von drei Helices (= Tertiärstruktur), entsteht das Tropokollagen. Diese Tropokollagenmoleküle, die intrazellulär synthetisiert werden, werden in Form steifer Stäbchen in den interzellulären Raum abgegeben. Dort erfolgt die eigentliche Fibrillenbildung, sowie der Übergang vom löslichen Prokollagen zum unlöslichen reifen Kollagen. Durch lineare Verknüpfung der Tropokollagenmoleküle entstehen die Protofibrillen. Die reife Kollagenfibrille entsteht durch laterale Aggregation von Protofibrillen, wobei sich die Tropokollagenmoleküle regelmäßig um ein Viertel ihrer Länge versetzt nebeneinander anordnen (= Quartärstruktur). Dadurch entsteht die periodische Querstreifung des Kollagens. Der Grund hierfür ist die gesetzmäßige Ladungsverteilung in den Kollagenmolekülen, die zu einer elektro-

statischen Verbindung führt. In hierbei entstehende Hohlräume lagern sich dann nach NEUMAN, GLIMCHER u. a. Apatitkristalle ein. Wie in jedem faserigen Bindegewebe verknüpfen Mucopolysaccharide benachbarte kollagene Fibrillen miteinander.

Die Fibrillenbildung steht anscheinend unter dem Einfluß verschiedener Faktoren, wie Ionenstärke, Konzentration gewisser Ionen intra- und extrazellulär und der Anwesenheit von Mucopolysacchariden (FLEISCH). Ebenso wird sie von gewissen Vitaminen, z. B. Ascorbinsäure, beeinflusst. Cortison wirkt als Inhibitor für die Kollagensynthese.

3. Die anorganischen Bestandteile

Das Knochenmineral besteht aus kleinen Kristallen, die in der Grundsubstanz und auf den Kollagenfibrillen liegen (HÖVELS). Chemisch handelt es sich hauptsächlich um Calciumphosphat, das die kristallographischen Eigenschaften von Hydroxylapatit

$3 \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$ aufweist. Allerdings ist das Knochenmineral nicht absolut identisch mit Hydroxylapatit; durch heteroionischen Austausch kann Calcium durch Wasserstoff, Strontium, Barium, Blei, Magnesium, Natrium usw. ersetzt werden, an die Stelle der Hydroxy-Gruppe kann Fluor und an die von Phosphat kann Carbonat treten (FLEISCH). Der durchschnittlich im Knochen gefundene Calcium-Phosphat-Quotient liegt unter dem theoretischen Wert des Hydroxylapatits. Das bedeutet, daß ein solcher Apatit in jeder Richtung entwicklungsfähig ist und sich extremen

Variationen der exogenen Calciumzufuhr ohne eingreifende Veränderungen in Form und Charakter des Kristalles anpassen kann (NEUMAN und NEUMAN).

Der Stoffwechsel der Kristalle ist im erwachsenen Organismus entscheidend abhängig von der Homöostase von Calcium- und Phosphationen und von der Stabilität des Säure-Basen-Haushalts (HÖVELS). Man schätzt die Oberfläche - und somit die Austauschfläche - von einem Gramm Knochenmineral auf 150 bis 200 qm, das bedeutet, daß ein reger Ionenaustausch mit der Umgebung stattfindet (BENNET).

Die Kristalle sind fähig, eine große Anzahl von Substanzen an ihrer Oberfläche zu binden, z. B. Citrat und Pyrophosphat (FLEISCH). Letzteres dürfte wichtig sein, da ein mit Pyrophosphat überzogener Apatit weniger löslich ist als reiner Hydroxylapatit; vielleicht ist dies bei der Entstehung der Osteoporose mit von Bedeutung.

4. Die Mineralisation

Die Verkalkung eines Gewebes setzt die Fähigkeit voraus, Keime für das Wachstum der Apatit-Kristalle zu besitzen bzw. bilden zu können. Für die Calcium-Phosphat-Ausfällung sind in vitro viel höhere Konzentrationen nötig als die, die in der extrazellulären Flüssigkeit vorkommen. Daher haben sich zwei Kristallisationstheorien entwickelt:

a. Lokale Konzentrationserhöhung für Calcium- und Phosphationen: Nach ROBISON (zit. bei FLEISCH) soll die alkalische Phosphatase,

die in den Osteoblasten reichlich vorhanden ist, einen hypothetischen Phosphorsäureester spalten und dadurch die lokale Phosphatkonzentration erhöhen. FLEISCH meint, daß diese Theorie veraltet ist.

Eine weitere Möglichkeit, die lokalen Konzentrationen an Calcium und Phosphat zu erhöhen, wäre die Schaffung eines lokalen Ionengradienten durch die Zellen.

SANDRITTER ist der Meinung, daß saure und neutrale Mucopolysaccharide als Ionenaustauscher wirken und es dadurch zur lokalen Anreicherung von Calcium und Phosphat kommt.

KÜNTSCHER dagegen lehnt die Theorien der lokalen Substraterhöhung überhaupt ab.

b. Die organische Matrix als Nukleationszentrum:

Das Stroma schafft lokal solche Bedingungen, daß die Ausfällung vom Calcium und Phosphat bei den gegebenen extrazellulären Konzentrationen möglich ist. Die organische Matrix, nämlich Mucopolysaccharide, Lipide und insbesondere Kollagen, wirkt als Nukleator an den sich Phosphat und Calcium als Hydroxylapatit anlagert (NEUMAN, FLEISCH). In vitro kann bei Anwesenheit von Kollagen bei relativ niedriger Phosphat- und Calciumkonzentration die Bildung von Calcium-Phosphatkristallen beobachtet werden (FLEISCH). Die Hydroxylkristalle lagern sich in die Hohlräume ein, die bei der Zusammenlagerung der Kollagenmoleküle zur nativen Fibrille entstehen (NEUMAN, GLIMCHER et al), und wahrscheinlich sogar in amorpher Form in die Fasern selbst (HÖVELS). Für die Wirkung als Nukleationszentrum scheinen nach

FLEISCH bestimmte Kollagenbestandteile, nämlich ϵ -Aminogruppen, Phosphoseringruppen und phosphorylierte Zucker wichtig zu sein. Von NEUHAUS (zit. bei MÜNZENBERG) wird dies bestritten. Er spricht von einer "orientierten strukturabhängigen Substanzabscheidung" auf dem Kollagen, wobei lediglich bestimmte übereinstimmende atomare bzw. molekulare Abstände zwischen Nukleator und aufwachsender Substanz wichtig wären.

Da nicht alle nativen Kollagene des Körpers verkalken, fordert FLEISCH einen Inhibitor für die Verkalkung. Es gelang ihm, im Plasma und im Urin anorganisches Pyrophosphat nachzuweisen. Damit läßt sich sowohl in vitro als auch in vivo die Verkalkung hemmen. Die in allen verkalkenden Geweben vorkommende Pyrophosphatase zerstört diesen Inhibitor, wodurch das Stroma seine aktivierende Funktion ausüben kann.

Auch Chondroitinschwefelsäure wird nach DALLEMAGNE (zit. bei HÖVELS) ein Schutz vor Calcifikation beigemessen. Knorpel z. B. ist reich an Chondroitinsulfaten.

Nach der Nukleation folgt die Mineralisation den physikalisch-chemischen Gesetzen des Kristallwachstums.

5. Die Struktur des Lamellenknochens

Die Grundsubstanz mit den eingeschlossenen Osteocyten ist in Lamellen zirkulär um die zentral gelegenen Haversschen Kanälchen, die Nerven, Blut- und Lymphgefäße enthalten, angeordnet. Zwischen den Lamellen liegen parallel verlaufende Fasern, wobei in aufeinanderfolgenden Lamellen die Richtung der Fasersysteme annähernd

senkrecht auf der des vorhergehenden Systems steht, so daß eine Art Scherengitter entsteht. Die Gesamtheit eines Lamellensystems und eines Zentralkanals wird Osteon genannt. Zur äußeren Oberfläche des Knochens hin finden sich mehr tangential verlaufende Lamellen, die die zentraler gelegenen Osteone mantelförmig umschließen, die äußeren Generallamellen. Neben dieser kompakten Anordnung der Knochensubstanz findet sich noch die spongiöse Bauweise, die dem Knochen sein relativ geringes Gewicht bei ausreichender Festigkeit ermöglicht: Die Knochenbälkchen sind entlang der Trajektorien angeordnet; jedes davon ist von einer Schicht Osteoblasten umkleidet, dem sogenannten Endost.

Am Periost, das als kontinuierliche Hülle der äußeren Oberfläche des Knochens anliegt, unterscheidet man drei Schichten: eine außen gelegene Adventitia, in der Gefäße und Nerven liegen, eine mittlere Schicht, die innere Fibrosa, und eine tiefere, Osteoblasten tragende Schicht, das Kambium.

6. Der Knochenstoffwechsel

Die Kapillaren, die Oberflächen der Zellen und der Mineralkristalle stellen die Austauschfläche für die Stoffwechselvorgänge im Knochen dar. In jedem Lebensalter finden sich junge, stoffwechselaktive und alte, hochmineralisierte Osteone im Knochen nebeneinander. Mit zunehmendem Alter des Organismus und besonders zum Zeitpunkt des Wachstumsstillstandes nimmt die Zahl der hochmineralisierten Osteone zu.

Die Hauptregulatoren des Knochenstoffwechsels sind Vitamin D und Parathormon. Ersteres fördert die Resorption von Calcium aus dem Darm und darüberhinaus möglicherweise auch die Verkalkung des Osteoids. Letzteres mobilisiert Calcium durch Aktivierung der Osteoklastentätigkeit. Corticosteroide verringern die Calciumfixation im Knochen und erhöhen die Calciumausscheidung. Oestrogene scheinen den Knochenaufbau prinzipiell zu fördern, Androgene zu hemmen (DALLEMAGNE, zit. bei HÖVELS). Somatotropes Hormon und Schilddrüsenhormone fördern das Knochenwachstum.

7. Umbau, Abbau und Neubildung des Knochens

Der ununterbrochene Stoffaustausch im Knochen ist die Grundlage für seinen fortwährenden Umbau, der natürlich vom Lebensalter abhängig ist. Die Steuerung des Auf- und Abbaus erfolgt durch lokal wirksame mechanische Kräfte (z. B. Druck) und durch allgemein wirksame chemische Wirkstoffe (z. B. Parathormon)(SANDRITTER). Druck löst z. B. piezoelektrische Effekte aus, die als Vermittler zwischen mechanischer Belastung und Zelltätigkeit gelten können (ALLGÖWER). Bei der dauernden Erneuerung der Knochensubstanz spricht man von "schleichendem Ersatz" und histologisch von glatter Resorption, die meist von einzelligen Osteoklasten durchgeführt wird. Daneben gibt es die lakunäre Resorption, bei der mehrkernige Osteoklasten die Howshipschen Lakunen bilden und die perforierende Resorption, die die Knochenbälkchen aushöhlt, quasi "tunnelt", und von einkernigen Zellen der Haversschen Systeme bewerkstelligt wird (SANDRITTER). Die Fähigkeit zur dauernden

Erneuerung ist die Grundlage der Knochenneubildung bei der Frakturheilung.

Folgende die Osteogenese im mesenchymalen Gewebe stimulierenden Faktoren werden diskutiert:

a. Die mechanische Differenzierung:

Zugspannung erzeugt Bindegewebe, Druckspannung erzeugt Knochengewebe, Scherung und Biegung erzeugen Knorpel (ROUX, zit. bei HELLNER; PAUWELS, zit. bei KÜNTSCHER; KROMPECHER). Möglicherweise wirken diese mechanischen Kräfte über piezoelektrische Effekte auf die Zellaktivität, den Ionen-transport und die Kollagenbildung (ALLGÖWER, FLEISCH). KÜNTSCHER lehnt die Theorie der mechanischen Differenzierung ab.

b. Die sauerstoffkonzentrationsabhängige Differenzierung:

FLEISCH konnte in vitro zeigen, daß eine Abhängigkeit der Osteogenese von der Sauerstoffkonzentration besteht: bei 20%-iger Sauerstoffatmosphäre wird die Knorpelbildung begünstigt, bei 35%-iger Sauerstoffatmosphäre die Knochenbildung und bei 95%-iger Sauerstoffatmosphäre wird der Knochenabbau angeregt. Ebenso gelang es BASSETT in Gewebekulturen aus primitiven mesenchymalen Zellen je nach Sauerstoffkonzentration Osteo- oder Chondroblasten zu züchten.

c. Differenzierung durch das "Osteogenetische Prinzip" (KÜNTSCHER):

Der Knochen scheint die Fähigkeit zu haben, unter bestimmten Umständen, wie z. B. Absterben von Knochenzellen, die Osteogenese aus den umliegenden Geweben zu induzieren, eine Ansicht, die KÜNTSCHER ausdrücklich vertritt. Es ist allerdings noch nicht

gelingen, einen osteogenesefördernden Faktor zu isolieren.

Histologisch lassen sich vier Ausgangspunkte für die Knochenneubildung unterscheiden (SANDRITTER; SCHENK u. WILLEN-EGGER; RÜEDI et al): Die vom Periost, die vom Endost und die von den Osteocyten in den Zwischenlamellen des Knochens ausgehende Knochenneubildung und die intracanaläre Osteogenese, die von den perivaskulären Zellen der Haversschen Kanälchen ausgeht.

II. DIE FRAKTURHEILUNG

In gewisser Anlehnung an die Wundheilung haben sich die Begriffe "primäre" und "sekundäre" Knochenbruchheilung gebildet. Der Unterschied zwischen diesen beiden Arten der Frakturheilung besteht darin, daß die bei der Sekundärheilung sichtbare Kallusbildung bei der Primärheilung fehlt (BEDACHT).

1. Die Primärheilung

a. Die Geschichte

LANE (1914) sprach von einer Knochenbruchheilung "per primam intentionem", wenn röntgenologisch keine Kallusbildung sichtbar war. 1949 verglich DANIS die "kalluslose" Heilung mit einer "Verschweißung" (soudure autogène). Er erkannte, daß sich dieser Heilungsvorgang vorwiegend in der Corticalis abspielen muß. 1952 stellten FRIEDENBERG und FRENCH in Experimenten fest, daß mit zunehmender Stabilität der Osteosynthese die Kallusbildung ab- und die frühzeitige Ausbildung von Lamellenknochen zunimmt. 1963 beweisen SCHENK und WILLENEGGER erstmals histomorphologisch am Radius des Hundes die Primärheilung, wobei erkannt wurde, daß die Osteone selbst Träger des Heilvorgangs sind. 1967 konnte von denselben Autoren dieser Heilungsvorgang am Menschen bestätigt werden. Noch 1963 hielt GEISER diese Art der Knochenbruchheilung für nicht möglich.

b. Physikalische Einflüsse auf die primäre Knochenbruchheilung

Voraussetzung für die Primärheilung ist die absolute Stabilität der Fraktur, was nur durch operative Methoden wie Druckplatten,

Marknagelung und Verschraubung ermöglicht wird. Bei der von der Schweizer Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese (AO) angegebenen Druckplattenosteosynthese wurde lange Zeit von verschiedenen Autoren diskutiert, ob es nicht zu Drucknekrosen des Knochens komme.

Krafteinwirkung auf feste Körper hat generell eine Dimensionsänderung zur Folge. Diese ist bei Metallen aufgrund ihrer Elastizität zeitunabhängig (= reine Elastizität). Wie die meisten biologischen Materialien zeigt auch der Knochen eine Zeitabhängigkeit der Deformation (= Viskoelastizität).

Am unter Druck komprimierten Knochen zeigt sich im Laufe der Zeit ein Druckabfall. WILLENEGGER et al erklärt dies damit, daß der komprimierte Knochen in einem Simultanvorgang axiale Resorption und Apposition zeigt. Durch diesen Umbau kommt es zu einem langsamen Druckabfall, da der Anteil des komprimierten Knochens während des Umbaus bei gleichem Gesamtquerschnitt des Knochens abnimmt. Dieser biologische Prozess des Druckabfalls "entspannt" den Knochen und nähert ihn allmählich so seinem ursprünglichen, nicht komprimierten Zustand, das heißt die neu entstehenden Osteone stehen nicht mehr unter der durch die Platte angelegten Kompression. PERREN et al 1969 zeigte im Experiment, daß der interfragmentär angelegte Druck in der ersten Woche um circa 10% absinkt, bedingt durch die viskoelastischen Eigenschaften des Knochens; danach bleibt der Druck noch über Monate erhalten, stetig langsam durch die Umbauvorgänge abnehmend (PERREN et al; HUTZSCHENREUTER et al). Das Fehlen eines raschen Druckabfalls beweist, daß weder eine Drucknekrose im Knochen auftritt noch

formverändernde Resorption an den Frakturenden stattfindet.

Sicher ist, daß der Osteonumbau die angelegte Kompression verändert, offen ist aber, ob die statische Kompression den Osteonumbau im Sinne einer Induktion beeinflußt. Das scheint eher nicht der Fall zu sein (WILLENEGGER et al).

c. Formen der Primärheilung

Die Kontaktheilung:

Sie ist dadurch gekennzeichnet, daß ein direkter Flächenkontakt der Frakturenden ohne interfragmentären Spalt vorliegt. Diese Idealvoraussetzung ist bei der Druckplattenosteosynthese meist nur auf der der Platte zugewandten Seite gegeben (WILLENEGGER et al). Aufgrund der flächigen Berührung der Frakturenden können vom parossalen Gewebe oder von der Markhöhle aus keine Blutgefäße und Gewebeelemente dazwischen eindringen. Die Knochenregeneration der durch Unterbrechung der Gefäßversorgung beim Frakturvorgang teilweise devitalisierten Frakturenden erfolgt über gleichzeitigen Auf- und Abbau, die ohne formverändernde Resorption an den Frakturenden von longitudinal gerichteten neuen Osteonen ausgehen. Die Bildung dieser Osteone ist histologisch gesichert (WILLENEGGER et al; SCHENK et al; DANCKWARDT-LILLIESTRÖM et al): Osteoklasten "bohren" einen Resorptionskanal, der von Osteoblasten besiedelt und von diesen mit neuen Knochenlamellen ausgefüllt wird. Auf diese Weise kommt es zu einer gegenseitigen "Verzapfung" der corticalen Kontaktfläche durch die neugebildeten Osteone. Mit Hilfe der Tetracyclinmar-

kierung fand SCHENK eine Ausdehnungsgeschwindigkeit der Resorptions- und Aufbaukanäle von 0,1 mm pro Tag. DANCKWARDT-LILLIESTRÖM meint, daß auch ein direktes Einwachsen der neuen Osteone in die alten Haversschen Kanäle aufgrund der histologischen Befunde denkbar sei.

Die Spaltheilung

Hier liegt ein mikroskopisch kleiner interfragmentärer Spalt vor, der sich oft an der plattenfernen Corticalis findet (WILLENEGGER et al), oder z. B. durch geringe Inkongruenz der Berührungsflächen zustande kommt (DANCKWARDT-LILLIESTRÖM et al). Es lassen sich zwei Phasen des Heilungsablaufs trennen (WILLENEGGER): In der ersten Phase wachsen aus mesenchymalem Stammgewebe Kapillaren in den Spalt ein; je nach der lokalen Gegebenheit am Spalt aus dem Periost, dem Endost oder aus den Kanälen der Compacta. Diese Art der primär angiogenen Knochenbildung entspricht dem von KROMPECHER beim Schädeldach embryonaler Ratten beschriebenen Vorgang. An den Fraktarenden finden keine formverändernden Resorptionen statt. Erst nach dem Anfüllen des interfragmentären Spalts mit dem primär angiogenen Knochen erfolgt in der zweiten Phase die "osteogene Verzapfung": einerseits wachsen Osteone aus dem Spalt in die Corticalisenden ein, andererseits wachsen Osteone umgekehrt aus der Corticalis in den angefüllten Spalt ein.

Die Revaskularisierung der Fraktarenden soll übrigens nach DANCKWARDT-LILLIESTRÖM außer vom unverletzten Periost und Endost aus auch gewissermaßen retrograd vom Spalt aus erfolgen.

d. Die Klinik

Röntgenologisch zeigen sich bei der Primärheilung alle Übergangsstadien von der idealen kalluslosen Heilung bis zur Kallusbildung. Die kalluslose Heilung ist nicht das absolute Ziel der Primärheilung, sondern ein Zeichen guter Vaskularität und idealer Stabilität (WILLENEGGER et al). Die manchmal auftretende periostale und endostale Kallusbildung ist für die Wiederherstellung der Knochenfestigkeit unbedeutend. Als Ursache für deren Auftreten werden sowohl die Aktivierung der Osteogenese in den parossalen Geweben durch die Fraktur als auch physikalische Faktoren diskutiert.

Die röntgenologische Beurteilung des Konsolidierungs- und Festigkeitsgrades einer Fraktur, durch die besondere Art des Heilvorganges bei der Primärheilung bedingt, ist wesentlich schwieriger geworden. Nur mit Hilfe des Röntgenbildes und eines Knochentomogramms ist die Beurteilung des Konsolidierungsgrads eines Knochenbruchs möglich (BEDACHT).

2. Die Sekundärheilung

Hauptcharakteristikum für sie ist die Heilung über ein intermediäres Stützgewebe. Dies tritt überall dort auf, wo ein relativ breiter Frakturspalt besteht und die anatomische Reposition nicht ganz exakt ist, insbesondere also auch unter den konservativen Behandlungsbedingungen. Bei der konservativen Therapie bildet die periostale corticalisunabhängige Kallusbildung den grundlegenden Heilvorgang (WILLENEGGER et al).

a. Die Kallusbildung

Kallus bedeutet im ursprünglichen Sinn "Schwiele". WILLENEGGER definiert ihn als "die Gesamtheit aller geweblichen, biochemischen und biomechanischen Vorgänge", "vom allerersten Beginn der reaktiven Vorgänge bis zur endgültigen Fixierung der Fragmente". Hauptträger der Kallusbildung ist das parossale Gewebe. Schon in den ersten Tagen nach dem Frakturereignis treten in der Kambiumschicht des Periosts neue Blutgefäße und Osteoblasten auf. Direkt an der Diaphysenoberfläche entsteht in grösserer Längenausdehnung ein Gerüst aus Faserknochen, der konzentrische Auflagerungen bildet, welche gegen die Frakturlinie hin an Dicke zunehmen (= appositionelle Knochenbildung). Dadurch wird das Periost mantelförmig angehoben (WILLENEGGER et al). Die Knochenbildung erfolgt dabei entweder primär angiogen oder sekundär über den Umweg über Bindegewebe oder Knorpel als desmale oder chondrale Kallusbildung (BEDACHT).

Nach KÜNTSCHER ist die Ursache der Kallusbildung alleinig eine chemische Entzündung, die entsteht durch den primären Zelltod von Knochenzellen aufgrund der Vernichtung durch das Frakturtrauma, durch den sekundären Zelltod als Folge von Gefäßzerreißungen und dem damit verbundenen Absterben abhängiger Zellen und durch die durch eine Gefäßstauung hervorgerufene lokale Acidität. Als Beweis für seine Ansicht führt Küntscher FONTAINE an, der durch Cortisongabe bei mit Marknägeln versorgten Frakturen die Kallusbildung unterdrücken konnte. KÜNTSCHER meint, daß die stereotype Antwort des Knochengewebes auf einen entzündlichen Reiz die Kallusbildung ist.

Nach jeder Fraktur seien die klassischen Entzündungszeichen zu beobachten. WILLENEGGER dagegen ist der Meinung, daß die Frakturstabilität eine wesentliche Rolle bei der Kallusbildung spielt. HUTZSCHENREUTER konnte nämlich in Experimenten zeigen, daß der Grad der Kallusbildung direkt proportional zum Ausmaß der Fragmentbeweglichkeit ist.

Das bei der Fraktur entstehende interfragmentäre Haematom wird zunächst durch Granulationsgewebe organisiert. Histologisch ist eine Mitbeteiligung des Haematoms an der Kallusbildung nicht zu erkennen (WILLENEGGER et al, VITTALI). Das Granulationsgewebe differenziert sich zu faserigem Bindegewebe oder zu Faserknorpel. Beide werden dann schrittweise durch Faserknochen ersetzt. Die Knochenneubildung, die an die Gegenwart von Blutkapillaren gebunden ist, läuft daher im Bindegewebe anders ab als im Faserknorpel (SCHENK):

Im faserigen Bindegewebe liegt ein dichtes Netz zarter, weitelumiger Kapillaren. Zwischen den kollagenen Fasern bilden sich in Gefäßnähe Osteoblasten, die Ostid produzieren, d. h. nicht verkalktes Knochengewebe mit eingeschlossenen Knochenzellen. Dieses verkalkt dann und bildet unter Einmauerung der Bindegewebsfasern Faserknochen.

Im Faserknorpel verkalkt zuerst die Grundsubstanz, dann dringen Chondroklasten, Blutgefäße und mesenchymale Begleitzellen in ihn ein. Die zwischen den Gefäßkanälen verbleibenden Kalkknorpelreste dienen als Gerüst für die Ablagerung von neuem Faserknochen.

Die Kallusbildung läßt sich nach BLOCK und SANDRITTER in

folgende Stadien einteilen:

Erstens in das Stadium des vorläufigen Kallus mit der formativen Entwicklungsphase und der Bildung des provisorischen bindegewebigen Kallus und mit der differenzierenden Phase und Ausbildung des provisorischen knöchernen Kallus.

Zweitens in das Stadium des endgültigen Kallus mit Umbau des Faserknochens in lamellären Knochen, mit Abbau der Kallusmassen und der näherungsweise Wiederherstellung der anatomischen Form des Knochens.

b. Der zeitliche Ablauf der Frakturheilung

Nach Ausbildung des Frakturhaematoms beginnt vom zweiten bis achten Tag die Bildung des provisorischen bindegewebigen Kallus; bereits am zweiten Tag wachsen Blutgefäße und Fibroblasten in das Haematom ein und beginnen, es zu organisieren. Zuletzt wird das Haematom im Bruchspalt organisiert (BLOCK). Am dritten und vierten Tag differenziert sich das Organisationsgewebe zum bindegewebigen Kallus, d. h. es werden kollagene Fasern und Grundsubstanz gebildet. Am fünften und sechsten Tag findet durch die Umprägung der mesenchymalen Zellen zu Knochenzellen die Osteoidbildung statt (BLOCK). Damit beginnt nun die Bildung des provisorischen knöchernen Kallus, die bis zur vierten Woche dauert (SANDRITTER).

Vom sechsten Tag an (BLOCK) oder auch erst etwas später (BEDACHT) beginnt die Verkalkung der Osteoidmassen, die Blutgefäße und Knochenzellen umschlossen haben. Damit hat die Bildung von Knochenbälkchen stattgefunden. Von der vierten Woche an bis zur

sechsten Woche oder länger bildet sich der endgültige Kallus. Seine Entstehung beginnt also erst nach Ende der klinischen Heilung.

c. Physikalische Einflüsse auf die sekundäre Frakturheilung

Relative Instabilität der Fraktur führt an den Berührungsflächen der Corticalisenden zu mehr oder weniger ausgeprägter formverändernder Resorption (PERREN, RÜTER und GANZ, 1971, zit. bei WILLENEGGER). Dabei zeigt sich neben der Form der "schleichenden Resorption" - mit entweder zentrifugalem Umbau vom Lumen der Haversschen Kanäle aus (SCHENK) oder mit zentripetalem Umbau durch Demarkation von außen her (GEISER) - vor allem auch die lakunäre Resorption. BLOCK und VITALI erwähnen übrigens auch noch die Halisterese in der bruchnahen Knochenzone, die durch die Acidose im Frakturbereich entstehen soll, aber an die Mitwirkung lebender Zellen gebunden ist. Toter sequestrierter Knochen zeigt nämlich keine Halisterese.

Als Beweis für die physikalischen Einflüsse wird angeführt, daß in den frakturfernen Ruhezeiten bei Instabilität am frühzeitigsten lamellärer Knochen auftritt. Außerdem begünstigt mechanische Ruhe die frühe Vaskularisation; RHINELANDER (zit. bei WILLENEGGER) konnte 1965 am Hund und GANZ (zit. bei WILLENEGGER) 1970 am Kaninchen zeigen, daß bei stabil fixierter Osteotomie der ursprünglich durchtrennte Stamm der Markhöhlenarterie nach acht bis vierzehn Tagen die Osteotomiestelle wieder überbrückt. Instabilität führt demnach zu Kallusbildung und zu formverändern-

der Resorption an den Fragmentenden (WILLENEGGER et al), im allerungünstigsten Fall also zur Pseudoarthrose.

d. Die Klinik

Die Überbrückung der Frakturspalte geschieht durch appositionellen Mantel- oder Kragenkallus (WILLENEGGER et al). Der endostale Kallus bleibt beim Menschen meist gering. Auch die Corticalisenden sind anfangs an der Kallusbildung nur wenig oder nicht beteiligt. Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich in der geschädigten Vaskularisierung und in der Resorption der Fragmentenden.

Der Kliniker unterscheidet bei einem Diaphysenbruchkallus zwei Phasen, die Phase der Fragmentstabilisierung durch Bildung von Fixationskallus und die Phase des Umbaus des Fixationskallus. Den Kallusformen werden klinisch verschiedene Bedeutungen beigegeben (BEDACHT): Die Kallusspindel ist ein Zeichen guter Ruhigstellung, der Kugelkallus zeigt mechanische Irritation und somit weniger gute Ruhigstellung an, die Kallusstraße entsteht charakteristisch zwischen dislozierten Fragmenten.

Die Belastbarkeit einer Fraktur wird festgestellt, indem die Stabilität und die Schmerzempfindung durch passive Wackelbewegungen geprüft wird. Stauchung darf nicht mehr schmerzhaft sein. Röntgenologisch zeigen gleichmäßig strukturierte spongiöse Längszüge im Bruchbereich eine stabile Fraktur an.

III. GEWEBEKLEBER IN DER CHIRURGIE

Der Gedanke, Wunden einfach durch Aneinanderkleben der Wundränder zu versorgen, ist keineswegs erst in den letzten Jahren aufgekommen. Schon Carl HAEBERLEIN (zit. bei HÄRING) wies 1787 in einer Preisschrift, die sich mit der Wundbehandlung beschäftigt, darauf hin, "daß viele Handwerker ihre geschnittenen Wunden mit dem im Wasser aufgelösten Tischlerleim verkleistern". Er fährt fort: "HELMONT hatte den drollichten Gedanken, daß Leim, der aus der Haut eines durch gewaltsamen Tod, das ist bey gesunden Kräften hingerichteten Menschen gemacht worden, den Vorzug verdiene". John HUNTER (zit. bei HEALEY) äußerte 1791, man müsse Wunden mit einem "sticking plaster", einem klebenden Pflaster, versorgen. Erst rund 150 Jahre später griffen YOUNG und MEDOWAR (zit. bei LICK) 1940 die Idee der Wundklebung auf, als sie adhäsive Fibrinsubstanzen als biologischen Klebstoff zur Klebung peripherer Nerven anwendeten. 1958 verwendeten SELVERSTONE und RONIS (zit. bei LICK) den ersten synthetischen Klebstoff zur externen Wandverstärkung von intrakraniellen Aneurysmen. 1959 entdeckte COOVER et al durch Zufall die adhäsiven Eigenschaften von Methyl-2-Cyanoacrylat, deren erste Synthese schon zehn Jahre zuvor von ARDIS erfolgt war. 1960 prüften HEISS, CARTON und NATHAN in voneinander unabhängigen Experimenten, ob die chirurgische Naht durch Cyanoacrylate ersetzbar ist. 1965 wurde von COOPER et al ein Klebstoff auf Gelatine-Resorcin-Basis entwickelt.

Die Anforderungen, die an einen Gewebekleber gestellt werden müssen, sind nach BECK, HEISS, STRICKER und anderen folgende:

- Er muß chemisch und physikalisch eine innige Bindung mit dem Gewebe eingehen.
- Er muß aushärten und einen elastischen, festen Film bilden.
- Er muß auch auf feuchten Oberflächen haften.
- Er darf nicht antigen, toxisch oder cancerogen wirken.
- Er muß biologisch abbaubar sein.
- Er darf die Wundheilung nicht behindern.
- Er muß einfach zu handhaben und sterilisierbar sein.
- Er sollte haltbar, temperatur- und klimabeständig sein.

Polymerisierende Kunststoffe müssen darüberhinaus auch noch folgende Eigenschaften besitzen:

- Große Polymerisationsneigung des Monomeren.
- Geringe Viskosität des Monomeren.
- Geringe Wärmeentwicklung und Volumenänderung bei der Polymerisation.
- Die Polymerisation muß durch Bestandteile des Wundsekrets auslösbar sein.

1. Die Cyanoacrylatkleber

a. Polymerisationsvorgang

Die Cyanoacrylsäureester sind dünnflüssige, monomere Substanzen, die bei Anwesenheit geringster Flüssigkeitsmengen rasch polymerisieren und damit vom dünnflüssigen in den festen Zustand übergehen.

Sowohl durch eine Art Verankerung in Unregelmäßigkeiten der bestrichenen Oberflächen als auch durch spezifische Adhäsion über Wasserstoffbrücken entfalten sie dabei eine starke Klebewirkung.

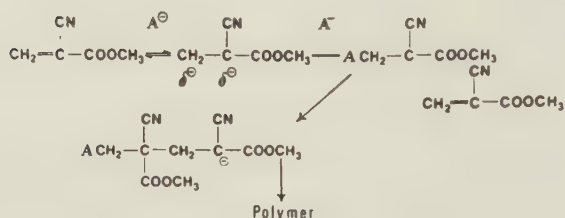


Abb. 1: Der Polymerisationsmechanismus der Cyanoacrylate.

Bei der Polymerisation wird durch Anwesenheit eines Anions die bestehende, sehr labile Doppelbindung aufgespalten. Als Folge davon kommt es zu einer Aneinanderlagerung der einzelnen Moleküle des Monomers zu langen Polymerketten. Verbindungen mit freien Elektronenpaaren wie Aceton, Methanol, Wasser und Triäthylamin bewirken diese anionisch katalysierte Polymerisation. Verbindungen mit saurem Charakter dagegen hemmen sie (STRICKER). Der Polymerisationsablauf ist exotherm.

b. Abbau und Abtransport

Die polymerisierten Cyanoacrylatverbindungen werden im Gewebe abgebaut (HEISS, GIBEL und GUMMEL, WOODWARD et al). Die

Frage des Abbaus, des Abtransports und der endgültige Verbleib des Klebstoffs ist noch nicht befriedigend gelöst. Es wird diskutiert, ob der Abbau durch Aufspaltung, Phagocytose oder enzymatisch erfolgt. Fest steht jedenfalls, daß je nach Art und Schichtdicke des Klebstoffs dieser nach 21 bis 180 Tagen mikroskopisch nicht mehr nachweisbar ist (HEISS). Der Abbau erfolgt offensichtlich am Ort der Klebung. GIBEL konnte in histologischen Stufenschnitten keinen Abtransport über Lymphbahnen und Lymphknoten feststellen und PANI fand bei C_{14} -Markierung des Klebstoffs, daß alle anderen Organe außer dem geklebten frei von Aktivität sind. Über den Mechanismus des Abbaus gibt es vorerst nur Hypothesen: Es könnte im Gewebe eine Spaltung durch Esterasen erfolgen (HEISS, GOTTLOB et al); beim Butylcyanoacrylat führt dies zum Beispiel zur Spaltung in Polycyanoacrylsäure und Butanol. PURUCKER (zit. bei HEISS) und HEISS meinen, daß auch die Cyan-Gruppe einer Verseifung unterliegt. Dabei decarboxyliert eine Carboxylgruppe unter Abspaltung von Kohlendioxid. Die damit entstehende Polyacrylsäure ist in schwach alkalischem Milieu löslich. Wenn man diese als über Methylenbrücken verbundene Polyglutarsäure versteht, läßt sich theoretisch ein weiterer physiologischer Glutarsäureabbau denken. LEONARD (zit. bei HEISS) dagegen meint, daß die Aufspaltung hydrolytisch in Formaldehyd und Cyanoacetat erfolgt. In vitro konnte er nach Kochen von polymeren Cyanoacrylatverbindungen in Wasser nämlich diese Substanzen nachweisen. REYNOLDS konnte

durch Untersuchungen mit C_{14} markiertem Methylcyanoacrylat feststellen, daß die Substanz rasch resorbiert und eliminiert wird. Dabei wurde der Hauptanteil mit 85% durch die Niere und 8% in den Faeces innerhalb der ersten vierzehn Tage ausgeschieden.

c. Cancerogenität

Eine spezifische Cancerogenität besteht nach derzeitigem Wissen nicht; dazu ist auch die Verweildauer des Klebstoffs im Wundbereich zu kurz. Auch sind die Klebstoffmengen größtmäßig relativ zu gering, um durch unspezifischen Reiz Fremdkörpersarkome auslösen zu können. Trotz alledem meinen GIBEL und GUMMEL, daß alle Stoffe mit einer aktiven Alkylgruppe suspekt sind, und daß gezielte Langzeitversuche immer noch fehlen.

d. Toxizität

Eine allgemeine Toxizität der Cyanoacrylatverbindungen dürfte wohl nicht bestehen. Wie von HEISS an Ratten und PAGE (zit. bei HEISS) an Hunden gezeigt werden konnte, führen chronische Fütterungsversuche mit pulverisierter Substanz zu keinen unerwünschten Nebenerscheinungen. Auch subcutane und intramuskuläre Injektionen von bis zu 2 g zeigen nur lokale Reizung durch die harten Klebstoffknoten.

Für eine gewisse lokale Histiotoxizität bestehen aber einige Anhaltspunkte. Unter Berücksichtigung der histologischen Untersuchungen ergeben sich folgende Gewebereaktionen, die in ihrer Intensität je nach verwendetem Klebstoff und geklebten Geweben

Unterschiede zeigen. An besonders empfindlichen Geweben, wie an Gehirn und Rückenmark, sowie an der Augenbindehaut und an Gefäßen sind die Veränderungen natürlich stärker ausgeprägt. Im Frühstadium finden sich Entzündungsreaktionen und mehr oder weniger große nekrobiotische Bezirke in unmittelbarer Klebstoffnähe. Im Spätstadium nach einem bis drei Monaten hat sich ein dichtes unspezifisches Granulationsgewebe entwickelt, das die mehr oder weniger abgebauten Klebstoffreste einschließt. Unmittelbar neben ihnen kommen in wechselnder Zahl auch Fremdkörperriesenzellen vor. Noch später ist alleiniges Narbengewebe nachweisbar. Sicher ist, daß die Histiotoxizität mit der Verlängerung der aliphatischen Seitenkette der Cyanoacrylatverbindungen abnimmt (WOODWARD et al, GOTTLÖB und BLÜMEL, HEISS), d. h. daß zum Beispiel der Butylkleber geringere Gewebereaktionen verursacht als der Methylkleber. In gleichem Maße nimmt übrigens auch die Hitzeentwicklung bei der Polymerisation ab (WOODWARD), obwohl Gewebeschädigungen durch die Polymerisationshitze vernachlässigbar gering scheinen (THIEL, zit. bei GIBEL). Stabilisatoren und Verdickerzusätze verschlechtern die Gewebeträgbarkeit (HEISS). Zusätze von Vitamin C, das die Wundheilung beschleunigt, oder von Cortison, das die Entzündungsreaktion mildert, bringen keine erheblichen Fortschritte (HEISS).

e. Physikalische Eigenschaften

Neben den Unterschieden in der Gewebetoleranz zeigen die Homologen der Cyanoacrylsäureester mit zunehmender Länge der

Seitenkette auch Veränderungen in ihren physikalischen Eigenschaften:

Die Aushärtezeit wird mit zunehmender Molekülgröße länger, in vivo allerdings ganz entscheidend viel weniger als in vitro. Die Elastizität nimmt zu und die mechanische Reißfestigkeit in ungefähr dem gleichen Maße ab (HEISS).

Von NELSON et al wurde 1970 ein Trifluoroisopropylcyanoacrylat-Kleber angegeben, dessen Gewebe- und Entzündungsreaktionen ähnlich dem Butylkleber sein sollen, dessen mechanische Festigkeit zum Beispiel bei der Hautklebung aber etwas größer sein soll als die des Butylcyanoacrylats.

f. Bakteriologische Untersuchungen

Die Cyanoacrylatklebstoffe lassen nach Aufbringen auf Agar- und Blutplatten und anschließender Bebrütung kein bakterielles Wachstum erkennen. Dies läßt sich damit erklären, daß während ihres Herstellungsprozesses bei der Destillation und Crackung Temperaturen von durchschnittlich 160 bis 180° C entstehen. Monomere Cyanoacrylatverbindungen, von denen ein Tropfen auf eine mit Bakterien infizierte Agarplatte aufgebracht wird, zeigen nach 24 bis 36 Stunden einen Hemmhof, der in seiner Größe etwa 20 µ einer Substanz vom Chloramphenicolcharakter entspricht. Im Polymer eingeschlossene Pilze und Sporen können allerdings überleben (HEISS).

2. Das Butylcyanoacrylat

Das Butylcyanoacrylat hat gegenüber seinem niedereren Homologen als wichtigsten Vorzug eine weitaus geringere Histiotoxizität, was von verschiedenen Autoren in vielfältigen Experimenten bestätigt worden ist. HEISS konnte dies in Zusammenarbeit mit STICKL und MUNZ zum Beispiel anhand von Gewebekulturen mit HeLa- und embryonalen Rinderhautzellen sehr schön beweisen. Höhere Homologe schnitten wiederum schlechter ab, da sich wegen der längeren Polymerisationszeit wohl größere Mengen der monomeren Substanz in der Nährflüssigkeit lösten und so das Wachstum der Kulturen ungünstig beeinflussten. GOTTLÖB et al meinen allerdings, das sei hier kurz erwähnt, daß die geringere Gewebetoxizität nur darauf beruhe, daß Butylcyanoacrylat relativ später abgebaut werde als seine kurzkettigeren Homologe und deshalb erst später gleichartige Schäden verursache, eine Ansicht, die nach den gewebekulturellen Untersuchungen von HEISS wohl nicht zu teilen ist.

Mit seinen physikalischen Eigenschaften stellt das Butylcyanoacrylat eine günstige Kombination von guter Elastizität bei noch hoher Reißfestigkeit dar. Die mechanische Zugfestigkeit beträgt $1,59 \text{ kg/mm}^2$, die Aushärtezeit im Gewebe liegt bei 7 sec. und der Siedepunkt bei 81° C . Wie alle monomeren Cyanoacrylatverbindungen ist auch das Butylmonomer eine außerordentlich labile Substanz, die bei geringsten Verunreinigungen polymerisiert. Andererseits kann jedoch eine bereits vor der Verwendung begonnene geringe Polymerisation die Klebekraft im Gewebe

weitgehend herabsetzen. Zur Lagerung und Lagerstabilität hat STRICKER eingehende Untersuchungen durchgeführt. Es ergab sich, daß schon normale Zimmertemperatur eine schleichende Polymerisation hervorruft und beschleunigt. Es konnte auch nachgewiesen werden, daß der Anteil an gelöstem Polymer im Monomer mit zunehmender Lagerzeit und Temperatur rasch ansteigt. Bei Lagertemperaturen um 60° C wird der kritische Wert des eine sichere Anwendbarkeit ausschließenden Polymergehalts (über 5%) bereits innerhalb eines Tages erreicht. Bei Lagerung im Kühlschrank dagegen erst frühestens nach vier bis sechs Monaten. Auch die Halbwertszeit, d. h. die Zeit, bei der im Versuch die Polymerisation zur Hälfte abgelaufen ist, verlängert sich bei zunehmender Lagertemperatur.

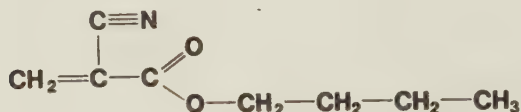


Abb. 2: Formel des Butylcyanoacrylats

Die für die Cyanoacrylate bekannte bakteriologische Wirkung wurde von SCHMEISSNER und WEBER für Butylcyanoacrylat an dreizehn Testkeimen untersucht. Es ergab sich, daß Butylcyanoacrylat bakterizid wirkt bei *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Staphylococcus albus*, *Streptococcus latis*, hämolysierende Streptokokken, vergrünende Streptokokken, *Neisseria catarrhalis*,

Staphylococcus aureus, *Sarcina species* und *Lactobacillus bifidus*. Bei *Escherichia coli*, *Proteus* und *Pseudomonas species* zeigte sich nur Bakteriostase. Im Wirkungsvergleich zu Calciumhydroxid ergab sich, daß bei der Hälfte der Testkeime die bakterizide Wirkung des Butylcyanoacrylats der der Vergleichssubstanz entsprach. Lediglich bei *E. coli* und *Pseudomonas species* wirkte allein Calciumhydroxid bakterizid, Butylcyanoacrylat nur bakteriostatisch, aber mit größerem Hemmhof. Gegen *Bacillus subtilis* ist letzteres dem Calciumhydroxid weit überlegen. SCHMEISSNER und WEBER ziehen aus diesen Untersuchungen den Schluß, daß Butylcyanoacrylat in seinem bakteriologischen Effekt eindeutig höher zu bewerten ist als die Vergleichssubstanz Calciumhydroxid.

Die Resorption des Butylcyanoacrylats erfolgt langsamer als die des Methyl-Derivats. Das Polymerisat ist aber, natürlich in Abhängigkeit von der eingebrachten Menge, spätestens nach vier bis sechs Wochen nicht mehr als Substanz im Gewebe nachweisbar (CONTZEN, PFEIFFER, u. a.). Durch eine spezielle Färbetechnik ist sie aber noch längere Zeit im Gewebe zu markieren.

HEISS brachte als erster in Deutschland das Butylcyanoacrylat zur medizinischen Anwendung. Bis 1968 überprüfte er experimentell in mehr als tausend Tierversuchen die praktischen Anwendungsmöglichkeiten an verschiedenen Geweben. Dabei stellte er fest, daß im Prinzip die Verklebung fast jeden Gewebes möglich ist. Unter sorgfältig abwägender Indikationsstellung brachte er bei gutem

Erfolg den Butylkleber bis dahin in 626 Fällen zur klinischen Anwendung, hauptsächlich zum nahtlosen Verschluß von Operations- und Verletzungswunden, aber auch auf anderen Indikationsgebieten.

Indikationen für Butylcyanoacrylat:

Im Vordergrund dürfte zweifellos die Verwendung klebender Autopolymerisate zur Sicherung konventionell hergestellter Gewebeverbindungen bzw. konventionell verschlossener Hohlraumssysteme durch Aufkleben autologer Gewebestreifen oder lyophilisierter Dura stehen. Kunststoffe wie Teflon werden nicht geklebt. Es können somit also z. B. Bronchus- oder Duodenalstümpfe und Oesophagusanastomosen zusätzlich gesichert werden (CONTZEN, GIBEL, HEISS). Außerdem können auch hartnäckige Sickerblutungen an parenchymatösen Organen sicher beherrscht werden, und zwar durch Aufkleben von Peritoneallappen oder Muskelgewebe oder durch alleinige Anwendung von Cyanoacrylatklebern in Sprayform (CONTZEN, MATSUMOTO, HEISS); dabei muß allerdings gesundes Gewebe abgedeckt werden. Bei spannungsfrei zu adaptierenden Hautwunden ist die Verklebung ohne zusätzlich Naht möglich. Dadurch wurden kosmetisch günstige Narben erzielt. Nach HEISS entspricht die Reißfestigkeit geklebter Wunden zumindest der genähter Wunden. Die Anastomosierung von Gefäßen und die Wiederherstellung durchtrennter peripherer Nerven durch Klebung ist tierexperimentell gelungen (GOTTLOB und BLÜMEL, HEISS, FAUL). Gegen die klinische Anwendung des Butylcyanoacrylats zur Gefäßanastomosierung ist nach GOTTLOB und BLÜMEL kein Einwand zu erheben. Über die Klebung von Sehnen liegen bisher nur tierexperimentelle Berichte

von BECK und FAUL vor.

Applikationstechnik:

Da das Monomer flüssig ist, läßt es sich leicht applizieren. Nach Adaptation der Schnittflächen wird das Monomer über die Nahtstelle gestrichen, so daß es nach Art eines Klebestreifens über den Wundrändern liegt (HEISS, GIBEL und GUMMEL). Grundsätzlich soll so wenig Klebstoff wie möglich aufgetragen werden. Die zu vereinigenden Flächen sollen vorher möglichst trocken-geputzt werden. Ein Polymerfilm zwischen den Wundrändern verzögert die Heilung (MATSUMOTO et al). Bei flächenhaften Blutungen parenchymatöser Organe, z. B. Leber rupturen, scheint die Anwendung in Sprayform ideal.

Durch Blaufärbung des Monomers mit einem Andrachinonfarbstoff, wie beim HISTOACRYL⁺), ist es möglich, die applizierten Mengen im Gewebe genau zu erkennen und besser zu dosieren. Der Farbstoff wird laut Angabe der Herstellerfirma innerhalb der normalen Heilungszeit abgebaut und ist physiologisch unbedenklich. Tätowierungen bleiben nicht zurück (PIGISCH und GOTTLOB).

3. Der Gelatine-Resorcin-Formaldehyd-Kleber

Dieses Klebesystem ist 1965 von COOPER et al (zit. bei HEISS) im Battelle Memorial Institute in Columbus, Ohio, entwickelt worden. BRAUNWALD und TATOLES sowie LEMPERLE in Deutschland haben erstmals darüber berichtet.

⁺) Butylcyanoacrylat-Klebstoff der Firma B. Braun, Melsungen

a. Chemische Zusammensetzung

Gelatine ist ein reiner farbloser Leim, der beim Kochen des Kollagens gewonnen wird. Ihr Molekulargewicht liegt je nach Abbaugrad bei 30 bis 120 000. Resorcin ist ein Dihydroxybenzol, das in Gegenwart von Formaldehyd kondensiert, ähnlich wie die Phenolkunststoffe. Dadurch wird auch die Resistenz gegen Feuchtigkeit erhöht (BRAUNWALD et al). Formaldehyd ist das Härtungsmittel vieler Kunststoffe; er fixiert lebendes Gewebe ohne Nekrosen im üblichen Sinn.

Resorcin



Formaldehyd

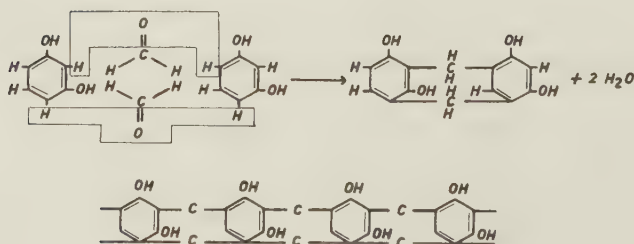


Abb. 3: Kondensationsreaktion von Formaldehyd und Resorcin.

Bei der Kondensation von Resorcin und Formaldehyd entsteht ein Gitterwerk, in das wahrscheinlich die Gelatine als Füllsubstanz eingebaut wird. Dadurch entsteht ein hartgummiartiger, elastischer Kunststoff (LEMPERLE et al). Bei der Kondensationsreaktion werden nur unerhebliche Wärmemengen frei. Der Grund für die Klebefähigkeit dieses Gelatine-Resorcin-Formaldehyd-Systems (GRF) liegt darin, daß sich zwischen der Gelatine und dem Gewebe Wasserstoffbrücken ausbilden (BRAUNWALD et al, LEMPERLE et al).

b. Zubereitung und Applikation

Aus wasserfreier Gelatine und Resorcin wird eine 60%-ige wässrige Lösung hergestellt, und zwar mit drei Teilen Gelatine und einem Teil Resorcin (BRAUNWALD et al, LEMPERLE et al, u. a.). LEMPERLE, MATSUMOTO, PIGISCH und GOTTLOB erwähnen zusätzlich, daß sie diese Lösung auf pH5 adjustieren, da die Kondensationsreaktion pH-abhängig sei. Die Lösung wird dann zur Verarbeitung auf 40° C erwärmt. Die Wundflächen werden mit wenig 37%-igem Formaldehyd bestrichen, dann Gelatine-Resorcin dünn auf die Wundränder aufgetragen und diese unter leichtem Druck ca. 1 Minute adaptiert. Von LEMPERLE, MATSUMOTO und PIGISCH und GOTTLOB wird auch noch ein "Schnellverfahren" angegeben. Dabei wird die erwärmte Gelatine-Resorcin-Lösung kurz vor der Applikation im Verhältnis 10 : 1 mit Formaldehyd gemischt und sofort aufgetragen. Der Vorteil sei eine äußerst geringe Traumatisierung des Gewebes, da der Formaldehyd sofort

gebunden wird. FIGISCH und GOTTLÖB verwenden übrigens als einzige nur 18%-igen Formaldehyd.

c. Bakteriologische Wirkung

Sowohl Resorcin als auch Formaldehyd entfalten bakteriologische Wirkungen. Vom Formaldehyd ist ja bekannt, daß er antiseptisch wirkt. MATSUMOTO fand, daß die Gelatine-Resorcin-Lösung und der Formaldehyd bakterizid gegen D-Streptokokken, Escherichia coli, Pseudomonas, Staphylococcus aureus und Clostridium wirken.

d. Abbau

Der GRF-Kleber wird im Körper durch Makrophagen und zum Teil auch durch Riesenzellen phagozytiert (LEMPERLE et al, FIGISCH und GOTTLÖB). Über den Zeitraum, in dem der Klebstoff phagozytiert wird, liegen unterschiedliche Meinungen vor. Es darf aber angenommen werden, daß der Klebstoff, der sich in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung als amorphe Masse braun anfärbt, nur in Ausnahmefällen länger als sechs Monate mikroskopisch nachweisbar ist.

e. Histiotoxizität und Gewebereaktionen

Vom Formaldehyd und Resorcin ist bekannt, daß sie Gewebereizungen verursachen. Dabei bestehen zwischen den einzelnen Geweben erhebliche Unterschiede. Nach BRAUNWALD ist Formaldehyd besonders toxisch für elastische Fasern, z. B. der Aorta, und Knorpelzellen. Es scheint, daß gute Durchblutung des Gewebes die Gefahren des Aldehyds im Sinne einer Verdünnung mindern. Auch können tiefergreifende Gewebeschädigungen durch sofortiges

Auftragen der Gelatine-Resorcin-Lösung auf die mit Formaldehyd bestrichenen Wundränder verhindert werden, da dadurch der größte Teil des Formaldehyds gebunden wird (LEMPERLE et al). BRAUNWALD führt an, daß bei dem schon 1945 intensiv untersuchten "Gelfoam", einem Schwamm aus Gelatine und Formaldehyd zur Blutstillung, nicht die Toxizität der limitierende Faktor war, sondern rein mechanische Probleme, nämlich das Halten des Schwamms in loco bis sich ein genügendes Fibringerinsel gebildet hatte.

Histologisch zeigt sich, daß die Gelatinemasse durch das Einwachsen dichten Bindegewebes fragmentiert wird (BRAUNWALD, FIGISCH und GOTTLÖB). Die anfangs akute polymorphkernige Leukocyteninvasion wird bald bis zum Abbau von einer chronischen Entzündung mit Rundzellen abgelöst (BRAUNWALD et al, MATSUMOTO et al). Zum Teil werden neben Makrophagen auch Riesenzellen in Nähe des Klebstoffs gefunden, wie schon im Abschnitt Abbau erwähnt. MATSUMOTO fand nach Klebung von Leberwunden an Hunden viele eisenpositive Histiocyten. LEMPERLE beschreibt, daß noch wochenlang klebstoffbeladene Makrophagen in unmittelbarer Wundnähe liegen, die möglicherweise durch nicht gebundenen Formaldehyd "fixiert" worden sind. Um den Applikationsort herum ist eine schmale Zone von nekrotischen Zellen zu sehen, die wohl ebenfalls durch "Fixierung" entstanden ist (LEMPERLE et al). Manchmal versucht Bindegewebe, den Klebstoff einzukapseln (BRAUNWALD et al). Anzeichen für eine

Cancerogenität des Klebstoffs sind bisher nicht beschrieben.

f. Anwendung im Tierexperiment

Im Tierexperiment wurde der GRF-Kleber mit Erfolg bisher zur Versorgung von Hautwunden, zur Verklebung von Nieren-, Leber- und Lungenwundflächen angewendet. Auch Incisionen des Herzmuskels ließen sich damit versorgen. Insbesondere waren experimentell erzeugte flächenhafte Blutungen der Leber mit dem Klebstoff gut zu beherrschen. MATSUMOTO beschreibt, daß er fünf Quadratzentimeter große Excisionen an Lebern von Hunden bei temporärer Blutleere verkleben konnte, obwohl die Tiere zusätzlich noch mit Antikoagulantien behandelt worden waren. An Ratten ist LEMPERLE die Klebung von zehn Zentimeter langen Hautwunden bei guter Reißfestigkeit gelungen. Spontandehiszenzen traten dabei nie auf. Nach drei Wochen waren die Hautwunden bindegewebig durchgebaut.

Wenig erfolgreich waren Bronchusstumpfversorgung und die Klebung von 1 cm langen Incisionen der Aorta (BRAUNWALD et al). Die Bronchusstümpfe wurden insuffizient und die Aorta zeigte Aneurysmen an der an sich dichten Klebestelle.

Zusammenfassend muß gesagt werden, daß insgesamt doch noch recht wenige Veröffentlichungen über die experimentelle und gar keine über die klinische Erprobung und Bewährung vorliegen.

4. Vergleich zwischen Butyl-Cyanoacrylat- und GRF-Kleber

Die Bewertung des GRF-Klebers im Vergleich zu Butyl-Cyanoacrylat wird von den verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich

vorgenommen. Bei Durchsicht der Literatur zeigt sich, daß der GRF-Kleber in den wichtigsten Kriterien, nämlich in der Klebefestigkeit und den verursachten Gewebereaktionen, von den Erstbeschreibern BRAUNWALD und LEMPERLE eindeutig besser als der Butylkleber eingestuft wird. In späteren Veröffentlichungen von MATSUMOTO, FIGISCH und GOTTLÖB und VAHLENSIECK wird der GRF-Kleber dem Butylkleber in eben diesen Punkten als überlegen dargestellt.

Von BRAUNWALD wird mitgeteilt, daß die Reißfestigkeit von geklebten Muskelzylindern *in vitro* zu jedem Zeitpunkt und auch unter nachgeahmten physiologischen Bedingungen in Ringerlösung bei Klebung mit GRF weitaus größer ist als die des Cyanoacrylat-Klebers. Allerdings wurde hierbei ein Methyl- und nicht ein Butyl-Derivat zum Vergleich herangezogen. LEMPERLE kommt mit Untersuchungen an Ratten, bei denen 10 cm lange Hautincisionen verklebt wurden, *in vivo* zu demselben Ergebnis. Zum Vergleich nahm er einen Acrylatklebstoff (Histocoll), der chemisch nicht näher definiert wird.

FIGISCH und GOTTLÖB fanden nach Bestreichen der Aorta von Kaninchen mit Klebstoffen, daß nach drei Wochen Verkalkungen und Nekrosen der Media bei GRF-Anwendung stärker ausgeprägt sind. Nach drei Monaten liegt ein nahezu gleicher Schädigungsgrad vor, gleichgültig, ob die Aorta mit Butyl-Cyanoacrylat, GRF oder wässriger Formalinlösung bestrichen worden war. Die Autoren schließen daraus, daß die Gewebeirritation vorwiegend vom Formaldehyd verursacht wird. Da Butyl-Cyanoacrylat ihrer Mei-

nung nach nach einigen Wochen ebenfalls zu Formaldehyd abgebaut wird, erklären so die Gleichartigkeit der Ergebnisse nach drei Monaten. Die Schäden, die drei Wochen nach Anwendung des GRF-Klebers vorhanden waren, nahmen im Laufe der Zeit nicht mehr zu, woraus der Schluß gezogen wird, daß die maximale Gewebeschädigung gleich bei oder relativ kurz nach der Applikation auftritt.

Die hämostatische und bakterizide Wirkung soll bei beiden Klebern gleich gut sein (MATSUMOTO et al, VAHLENSIECK). Von LEMPERLE und MATSUMOTO wird die im Vergleich zu Butyl-Cyanoacrylat größere Elastizität des GRF-Klebers hervorgehoben. Kritisiert wird, daß der Kleber nicht gebrauchsfertig ist, sondern er erst angewärmt und vermischt werden muß.

IV. Kunststoffe und Leimsubstanzen in der Knochenchirurgie

Als erster hat HEDRI 1931 Knochenleim angewendet. Die Erprobung des keimfreien Leims im Tierexperiment soll eine auffallend starke Kallusbildung und rasche Verknöcherung ergeben haben. HEDRI berichtet sogar über 64 klinische Fälle, die angeblich erfolgreich verlaufen sind. 1956 gaben HERRMANN und DIENER eine Kunststoffmanschette aus "Palavit" zur Versorgung von Schaftfrakturen an. HERRMANN spricht unter Hinweis auf zwei klinische Fälle fünf Jahre später von idealer funktionell entstandener Knochenregeneration und therapeutischem Erfolg. BÜRKLE de la CAMP meint aber, daß aus eben diesen von HERRMANN publizierten Ergebnissen zwingend der Schluß zu ziehen sei, auf diese Art der Frakturbehandlung zu verzichten.

1958 hat BLOCH erstmals Araldit, ein Epoxyharz, im Tierexperiment und in zwei klinischen Fällen erprobt. NIGST stellt Untersuchungen über die Biegefestigkeit und die Durchbiegung an Schienbeinen von Kaninchen an. Er kommt zu dem Ergebnis, daß eine mit einer Araldit-Manschette versorgte, leicht schräge Fraktur in ihrer Festigkeit der einer zwei Wochen alten Fraktur entspricht, die mit einem Rush-Pin versorgt worden ist. In vitro wurden zwar bessere Ergebnisse erzielt, die sich aber nicht auf physiologische Verhältnisse übertragen lassen. Auch Versuche von BIRCHER konnten letztendlich nicht überzeugen, so daß sich dieses Material und diese Technik nicht durchsetzen konnte.

1959 gaben SALVATORE und MANDARINO ein Polyurethan, das Ostamer, zur Frakturbehandlung an. Der Kunststoff wurde dabei entweder als eine Art "innere Schiene" in die Markhöhle eingebracht oder auch als Manschette um die Fraktur herum angelegt. Die optimistischen Ergebnisse der Erstbeschreiber, insbesondere in Bezug auf Stabilität und Gewebstoxizität, konnten von anderen nicht bestätigt werden. Der Council of Drugs in den USA gestattete sogar die Anwendung von Ostamer nur, wenn Amputation die einzige Alternative wäre. MÜLLER meint 1963, daß Ostamer keine Indikation in der Knochenchirurgie mehr besitzt.

Im Gegensatz dazu hat Palacos, ein Methylmethacrylat heute eine weitgehend anerkannte, relativ scharf umrissene Indikation. Bereits 1954 gab ROSENMEYER (zit. bei MÜLLER) den thermoplastischen Kunststoff, der nach 10 bis 15 Minuten hart wird, zur Deckung von Schädeldefekten an. Weitere Indikationen sind das Einkitten von Hüftgelenksprothesen nach MOORE, THOMPSEN oder CHARNLEY und die Osteosynthese pathologischer Frakturen (MÜLLER, WILLENEGGER, u. a.). Palacos besitzt allerdings keine adhäsiven Eigenschaften, so daß es nur in den Unregelmäßigkeiten der Knochenoberfläche verankert ist; dadurch wird aber eine genügend feste Verbindung erzielt. Palacos wird im Organismus nicht abgebaut, woraus sich wie bei allen länger implantierten Fremdkörpern eine cancerogene Gefährdung ergibt (MÜLLER). Es wird deshalb nur für ältere Patienten empfohlen. Eine Zelltoxizität scheint für das Palacos-Polymer jedoch nicht zu bestehen (MÜLLER,

WILLENEGGER, DÜRR).

Knochenleimung mit Cyanoacrylat-Klebern

LIGHTERMAN und FARRELL klebten an 26 Hunden experimentelle Frakturen der Mandibula mit Methyl-Cyanoacrylat; die Frakturen wurden postoperativ nicht belastet. Es ergab sich, daß der Klebstoff nur eine physikalische Verknüpfung für 20 bis 50 Tage schafft; nach diesem Zeitraum wurden bei den meisten Tieren die Frakturen instabil. Die Autoren führen das darauf zurück, daß der Klebstoff nach dieser Zeit abgebaut wird.

BECK fand, daß bei Klebungen an Leichenknochen die mechanische Festigkeit nur 20 kp/cm^2 beträgt im Gegensatz zu 1000 kp/cm^2 am lebenden nicht frakturierten Knochen. Die Indikation zur Klebung könne daher nur dann gestellt werden, wenn die anatomischen Formen exakt wiederhergestellt werden müssen. Eine zusätzliche Stabilisierung sei in allen Fällen notwendig. Der Klebstoff bleibt 4 bis 5 Monate zwischen den Frakturende liegen, wenn man, um eine bessere Stabilität zu erhalten, die ganze Frakturfläche bestreicht (SCHÖNBACH). Besser wäre die punktförmige Verklebung, die dann aber wenig Stabilität besitzt.

BECK führte Untersuchungen an Hunden durch, bei denen er geklebte Tibiafrakturen zusätzlich mit Cerclagen versorgte; bei Speichenfrakturen diente die Elle als "innere Schiene". Die Drahtcerclagen führten als zusätzliche Fremdkörper viermal häufiger zu Komplikationen im Sinne von Osteomyelitiden und Pseudoarthrosen. 80% der Tiere zeigten postoperativ röntgenologisch fast keinen Frakturspalt, und die Fragmente blieben bis zur

Ausheilung ohne zusätzliche äußere Fixation in dieser guten Stellung. Längsschnitte nach 8 bis 14 Wochen sollen die Stabilität bewiesen haben. Dennoch, schließt BECK, sei die Stabilität nach Klebung noch zu gering. Außerdem sei eine relativ weite Knochenfreilegung erforderlich, ohne volle Übungsstabilität zu erreichen.

In Hundeversuchen verglichen OLSSON und RIETZ das Einheilen von geklebten autologen Knochentransplantaten mit nichtgeklebten. Es zeigte sich, daß die Brückenkallusbildung bei der geklebten Gruppe merklich verzögert und weniger stark ist. Selbst nach 120 Tagen, wo das nichtgeklebte Transplantat schon völlig eingebaut war, ließ es sich bei der geklebten Gruppe noch als isoliertes Knochenstück erkennen. Auch Zeichen des Knochenumbaus traten später und weniger ausgeprägt ein. OLSSON und RIETZ kommen bei den mit einem Methyl-Cyanoacrylat-Kleber ausgeführten Experimenten zu dem Ergebnis, daß dieser Klebstoff eine Barriere für den Brückenkallus und die Gefäßeinsprossung darstellt, und somit die Knochenheilung verzögert.

LICK klebte mit Methyl-Cyanoacrylat Frakturen an Schwanzwirbeln von Ratten. Am Knochen entstand dabei eine viel weniger ausgedehnte Nekrosezone als bei Klebung in anderen Geweben. Nach 14 Tagen fanden sich neben jungem Granulationsgewebe und vereinzelt neugebildeten Osteoidbälkchen regelmäßig noch Acrylatreste. Nach vier Wochen konnte der Bruchspalt noch makroskopisch erkannt werden. Auch zu diesem Zeitpunkt lagen

noch größere Leimreste im Frakturspalt. Nicht selten traten jetzt schon oder später als Komplikationen chronisch abszedierende Osteomyelitiden auf. Nach einem Jahr wies nur eine spindelige Auftreibung des Wirbelkörpers auf die einstige Fraktur hin. Aber auch LICK meint, daß die Klebung mit Methyl-Cyanoacrylat die Knochenbruchheilung verzögert.

EXPERIMENTELLER TEIL

I. MATERIAL UND METHODE

Bei den von uns verwendeten drei Leimsubstanzen handelt es sich um einen Butylcyanoacrylat-Kleber (Histoacryl N) und einen Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber. Beide Substanzen wurden uns dankenswerterweise von der Firma B. BRAUN, Melsungen, zur Verfügung gestellt. Die dritte verwendete Substanz ist ein neu-entwickelter Klebstoff auf Glutin-Basis.

Der Histoacryl-Kleber

Dieser besteht aus monomerem Butylcyanoacrylat. Seine chemischen und physikalischen Eigenschaften sind im theoretischen Teil bereits beschrieben worden. Die Substanz wird in kleinen sterilen Kunststoffampullen geliefert. Um eine bessere Kontrolle über die angewendete Klebstoffmenge zu haben, ist der an sich wasserklaren Flüssigkeit ein blauer Farbstoff beigegeben. Bei der Anwendung wurde eines der beiden Frakturrenden dünn mit dem Monomer bestrichen und die Fraktur adaptiert.

Der Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber

Es handelt sich hierbei um einen Zweikomponenten-Kleber. Im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen Klebstoffen auf Gelatine-Resorcin-Basis wurde bei unserem, im folgenden kurz GRA-Kleber genannten Klebstoff anstelle des Formaldehyds ein Glutaraldehyd verwendet. Beide Komponenten werden getrennt in

steriler Verpackung geliefert. Die Gelatine-Resorcin-Komponente besteht aus 45 Teilen Gelatine, 15 Teilen Resorcin und 40 Teilen Wasser. Vor der Verwendung muß diese Komponente im Wasserbad auf 40° C erwärmt werden. Zur Klebung wurden die Frakturrenden mit dem dünnflüssigen, wasserklaren Aldehyd bestrichen und anschließend die Gelatine-Resorcin-Komponente in dünner Schicht aufgetragen. Danach wurden die Frakturrenden einige Minuten fest aufeinandergepreßt.

Der Glutin-Kleber

Je nachdem, ob das Glutin aus Haut- oder Knorpelsubstanz gewonnen wurde, unterscheidet man seine Herkunft als Ossein oder Kollagen-Hydrat. An der chemischen Konstitution des von uns verwendeten Glutin-Klebers sind als komplexe Proteine hauptsächlich Glycin, Prolin und Hydroxyprolin beteiligt. Er hat bei 12,5%iger Konzentration folgende Analysedaten: Viskosität 49 mP, Gallertfestigkeit 249 Blomm-g, pH-Wert 4,0, Aschegehalt 0,53%, SO₂-Gehalt 106 ppm, Bakterien: o. B. Vor der Verwendung mußte dem in grobkörniger Form vorliegenden Glutin destilliertes Wasser zugegeben werden. Nach einigen Stunden bildete sich eine Gallerte, die dann im Wasserbad auf 80° C erwärmt werden mußte. Die dann entstandene homogene, dünnflüssige, honiggelbe Lösung wurde auf beide Frakturrenden in dünner Schicht aufgebracht und diese während des Abbindens mehrere Minuten fest aufeinandergepreßt.

Für die experimentellen Untersuchungen wurden 38 Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von 3,0 kg verwendet. 27 davon wurden für die Auswertung der Versuche herangezogen. Bei den nicht ausgewerteten Tieren sind Zwischenfälle bei der Narkose aufgetreten oder ist eine andere Operationstechnik als die unten beschriebene angewendet worden. Jede Leimsubstanz wurde an 9 Tieren erprobt, von denen je 3 nach einer, drei und fünf Wochen getötet wurde.

Die Operationen wurden unter sterilen Kautelen durchgeführt. Zur Narkose wurden ca. 50 mg Pentobarbital-Na (Nembutal)/kg Körpergewicht intravenös gegeben. Das Fell wurde im Operationsgebiet rasiert, die Haut mit Merfen-Lösung desinfiziert und das Operationsgebiet mit sterilen Tüchern abgedeckt. Auf der medialen Fläche der rechten Tibia wurde ein knapp unterhalb der Tuberositas Tibiae beginnender 5 bis 6 cm langer Hautschnitt angelegt. Die Muskelfascie wurde an der vorderen Tibiakante längs gespalten, ebenso das darunterliegende Periost. Die Weichteile und das Periost wurden von Höhe der tibiofibularen Synostose bis in die Mitte des distalen Drittels der Tibia auf der ganzen Circumferenz des Knochens stumpf vom Knochen abpräpariert. Zwischen Knochen und Weichteilmantel wurde vorsichtig ein ca. 4 cm breiter Tuchstreifen durchgezogen, der das Gewebe vor mechanischer Schädigung beim Einsetzen des Halteapparats schützen sollte. Der Halteapparat (Abb. 4 und 5) wurde mit seinen beiden

Laschen zwischen Tuchstreifen und Knochen eingesetzt, und zwar so, daß die proximale Lasche in Höhe der tibiofibularen Synostose zu liegen kam. Mittels der kleinen Justierschrauben und der großen Halteschrauben wurde der Knochen wie in eine Zwingge eingespannt. Mit einer kleinen Kreissäge wurde die Tibia ungefähr in ihrer Mitte zwischen den beiden Laschen des Halteapparats quer durchsägt. Um eine thermische Schädigung des Knochens während des Sägens zu vermeiden, wurde das Sägeblatt ständig mit physiologischer Kochsalzlösung gekühlt.

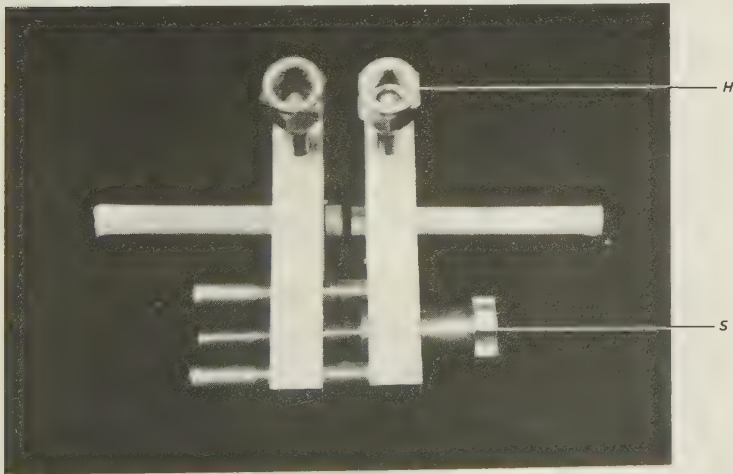


Abb. 4: Halteapparat

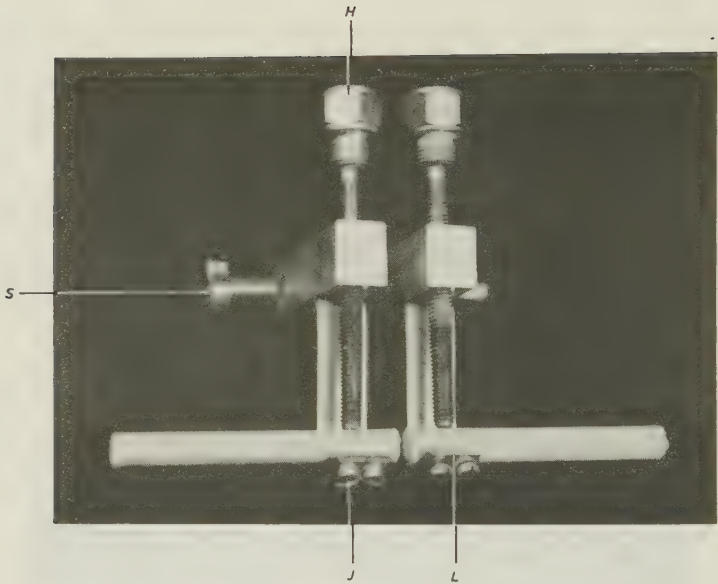


Abb. 5: Halteapparat

H = Halteschrauben, S = Stellschraube, J = Justierschrauben, L = Laschen.

Die querdurchsägte Tibia und die auf Distanz gebrachten Fragmente werden durch zwei Rundhölzer symbolisiert.

Ungefähr 3 cm proximal der Osteotomie wurde auf der medialen Fläche der Tibia mit einem Zahnarztbohrer (Bohrkopfdurchmesser 2 mm) ein schräg von proximal nach distal verlaufendes Bohrloch angelegt, um hier später einen Rush-Pin einschlagen zu können. Der Bohrer wurde dabei ebenfalls mit Kochsalzlösung gekühlt. Durch das Bohrloch wurde eine Saugdrainage in die Markhöhle eingebracht und bis in das distale Fragment hinein

vorgeschoben. Dadurch war es möglich, das Osteotomiegebiet blut trocken zu halten. Die beiden Frakturrenden wurden mittels der Stellschraube auf Distanz gebracht, so daß ein ca. 2 mm breiter Frakturspalt entstand. Auf die Osteotomiefläche des Knochens wurde der jeweilige Leim aufgebracht, nachdem diese zuvor noch einmal trockengetupft worden war. Dann wurden die Bruchenden durch Drehen der Stellschraube unter Druck aufeinandergepreßt. Nach dem Abbinden bzw. Aushärten des Leims, was je nach Leimsorte Sekunden bis Minuten dauerte, wurde die Drainage aus der Markhöhle entfernt. Durch das Bohrloch wurde ein Rush-Pin eingeschlagen, der die Aufgabe hatte, die Klebestelle während der Knochenbruchheilung als innere Schiene zusätzlich zu stabilisieren. Der Halteapparat verhinderte während des Einschlagens ein Abrutschen der frisch geklebten Fraktur. Anschließend wurden die beiden Halteschrauben gelockert und der Halteapparat und der Tuchstreifen vorsichtig entfernt. Der Wundverschluß erfolgte durch eine Fasciennaht mit Einzelknopfnähten und durch eine fortlaufende Hautnaht. Die Hautwunde wurde mit Nebacetin-Puder und Nobecutan-Spray versorgt. Auf eine äußere Schienung wurde verzichtet.

Nach Tötung der Tiere wurden jeweils beide Unterschenkel in Knie- und Sprunggelenk exartikuliert und Röntgenbilder in zwei Ebenen angefertigt. Für die bakteriologische Untersuchung wurde ein Abstrich von der Knochenoberfläche in Nähe der Fraktur entnommen. Zur histologischen Untersuchung wurde der Frakturbereich des Knochens entnommen, in dem die Tibia jeweils proxi-

mal und distal der Frakturebene quer durchsägt wurde. Das gewonnene Knochenstück wurde in 10%igem Formalin fixiert und von den entkalkten und in Paraffin eingebetteten Präparaten histologische Schnitte angefertigt, die mit Haematoxylin-Eosin gefärbt wurden.

II. ERGEBNISSE DER EXPERIMENTE

1. Glutin-Kleber

a. Einwöchige Versuchsdauer

Sektionsbefund

Bei allen drei Versuchstieren sind die Frakturen nicht fest. Im Operationsgebiet finden sich geringgradige Wundhämatome. Die Fraktur und der Haken des Rush-Pin sind von Knorpel und Bindegewebe überdeckt. Die Frakturenenden werden nur durch das sie umgebende Bindegewebe zusammengehalten. In einem Fall hat sich der Rush-Pin gelockert. Leimreste sind nicht zu erkennen.

Bakteriologischer Untersuchungsbefund

In allen drei Fällen ohne Befund.

Röntgenbefund

An den Frakturenenden und am Bruchspalt zeigen sich keine Reaktionen. Die Bruchenden sind völlig glatt. Längs der Corticalis treten in zwei Fällen streifige Verdichtungen in den Weichteilen auf. (Abb. 6)

Histologischer Befund

Die Bruchenden sind noch völlig reaktionslos. Osteocyten sind bis an die Frakturenenden heran zu erkennen. In dem die Fraktur umgebenden Bindegewebe findet sich vereinzelt Knorpelgewebe. Leimreste sind nicht nachweisbar.



Abb. 6: Zustand 1 Woche nach Leimung mit Glutin:

Man sieht die noch völlig reaktionslosen Fraktarenden. Sowohl in der ap- wie in der seitlichen Aufnahme zeigen sich längs der Corticalis im proximalen und distalen Fragment die Corticalis begleitende streifenförmige Verdichtungen in den Weichteilen. (Jeweils rechts zum Vergleich die linke Tibia.)

b. Dreiwöchige Versuchsdauer

Sektionsbefund

An allen drei Frakturen lassen sich passive Wackelbewegungen ausführen. Die Operationswunden sind reizlos verheilt. Der Frakturbereich ist von Knochen, Bindegewebe und Knorpel spindelförmig

bis auf Fingerdicke aufgetrieben. Der Haken des Rush-Pin ist bindegewebig und zum Teil knöchern überwachsen. Die Rush-Pins sitzen fest. Leimreste sind nicht zu erkennen.

Bakteriologischer Untersuchungsbefund

In einem Fall fand sich ein Wachstum von apathogenen Sporenbildnern.

Röntgenbefund

In allen drei Fällen ist die Stellung nicht achsengerecht. Einmal erfolgte eine zentrale Einstauchung, woraus sich eine Verkürzung von 1 cm ergibt. In zwei Fällen ist das distale Bruchende nach dorsal abgeknickt. Die Bruchenden sind völlig glatt und ohne reaktive Vorgänge. In den fraktur nahen Weichteilen zeigen sich in zwei Fällen starke, ausgeprägte Schattenbildungen, wobei die einzelnen Verdichtungen Linsen- bis Erbsengröße erreichen und zum Teil den Eindruck erwecken, als wären sie nicht als periostale Reaktionen aufzufassen, sondern als lägen sie "isoliert" in den knochennahen Weichteilen (Abb. 8). Im dritten Fall sind diese Reaktionen nicht so stark, aber dennoch deutlich zu erkennen. Das größte Ausmaß erreichen die wolkenartigen Verdichtungen in Nähe des Frakturspaltes.

Histologischer Befund

Osteocyten sind bis auf eine ganz schmale Zone am Bruchende zu erkennen. Die Bruchenden weisen keine oder nur beginnende Resorptionsvorgänge auf. Das vor den Bruchenden liegende Gewebe

besteht vorwiegend aus faserreichem Narbengewebe und gelegentlich aus gefäßreichem Granulationsgewebe. Kallus hat sich regelmäßig in unmittelbarer Nähe des Osteotomiespalts gebildet, wobei die Gewebeneubildung vom Periost aus deutlich stärker ist als die des Endosts. Das neugebildete Gewebe besteht neben Knorpel- und Bindegewebe auch aus verkalkten jungen Knochenbälkchen. Leimreste sind nicht nachweisbar.

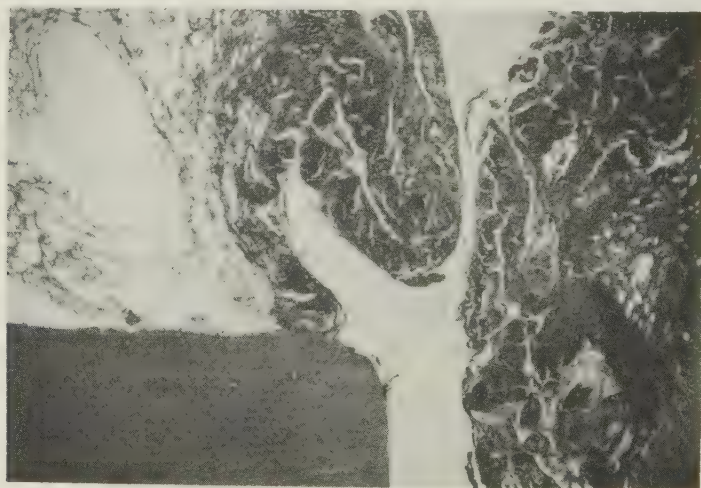


Abb. 7: (Glutin 3 Wochen)

Anteile des distalen Frakturendes links unten, Markhöhlengewebe links oben. Reste eines Frakturhämatoms und Zelldetritus (rechts). Die Osteotomiefläche ist glatt (Bildmitte unten). (HE, Vergr. 120fach)

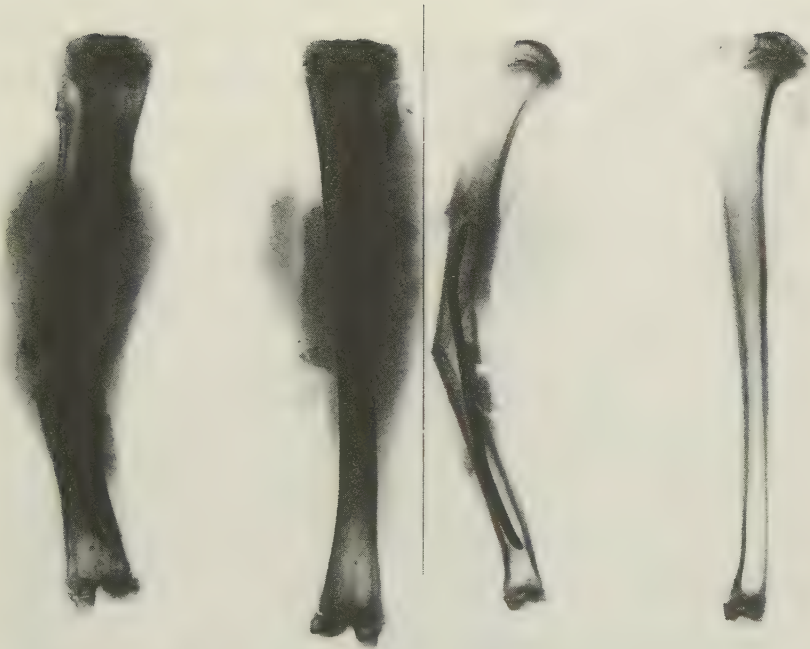


Abb. 8: Zustand 3 Wochen nach Leimung mit Glutin:

Die Stellung ist nicht achsengerecht; das distale Bruchende ist nach medial und dorsal disloziert bzw. abgelenkt. In der seitlichen Aufnahme sieht man zwei über 1 cm lange Fragmente, die aus der dorsalen Corticalis ausgesprengt sind. Auf der ap-Aufnahme sieht man knapp über der tibiofibularen Synostose eine quere Fraktur durch die Fibula.

Im mittleren Drittel zeigen sich längs der Diaphyse bis linsengroße Schattenbildungen, die teils vom Periost auszugehen scheinen, teils "isoliert" in den knochen-nahen Weichteilen liegen. Im distalen Drittel zeigen sich periostale Auflagerungen von bis doppelter Corticalisbreite. Von proximal her beginnt eine kappenartige periostale Reaktion den Haken des Rush-Pin zu überdecken. Die Bruchenden sind glatt. (Jeweils rechts zum Vergleich die linke Tibia.)

c. Fünfwöchige Versuchsdauer

Sektionsbefund

Zwei der Frakturen sind klinisch fest. Im dritten Fall sind passive Wackelbewegungen der Fraktur möglich. Die Operationswunden sind reizlos verheilt. Die Frakturgegend ist fast auf doppelte Schaftstärke verdickt, und zwar vorwiegend durch knöchernen Kallus. Die Haken der Rush-Pins sind von neugebildetem Knochen ummauert. Leimreste sind nicht zu erkennen.

Bei einem Tier besteht eine starke Fehlstellung der Fraktur: das distale Fragment ist nach medial abgeknickt. Zwischen der Einschlagstelle des Rush-Pin und der Frakturebene ist ein 12 mal 3 mm großes Stück aus der Corticalis an der medialen Fläche ausgebrochen. Dadurch wird der Rush-Pin in der Markhöhle sichtbar. Der Rush-Pin hat sich in diesem Fall gelockert.

Bakteriologischer Untersuchungsbefund

In zwei Fällen war der Befund positiv: das eine Mal fand sich ein Wachstum von Sporenbildnern, das andere Mal ein Wachstum von Sporenbildnern und Staphylokokken.

Röntgenbefund

An den Frakturende n zeigen sich in der Regel Sprossungsvorgänge. Längs der ganzen Diaphyse liegen dicke periostale Auflagerungen, die ihr Maximum in Höhe der Fraktur erreichen, so daß der Knochen bis auf doppelte Schaftbreite aufgetrieben ist. Der Kallus hat eine wolkgige Struktur ("Sklerosierungswolken"). In allen drei Fällen liegt eine periostale Brückenbildung vor. In einem

Fall besteht eine starke Fehlstellung: das distale Fragment ist um ca. 60° nach medial abgelenkt und ca. 1 cm längs des proximalen Fragments nach proximal verschoben.

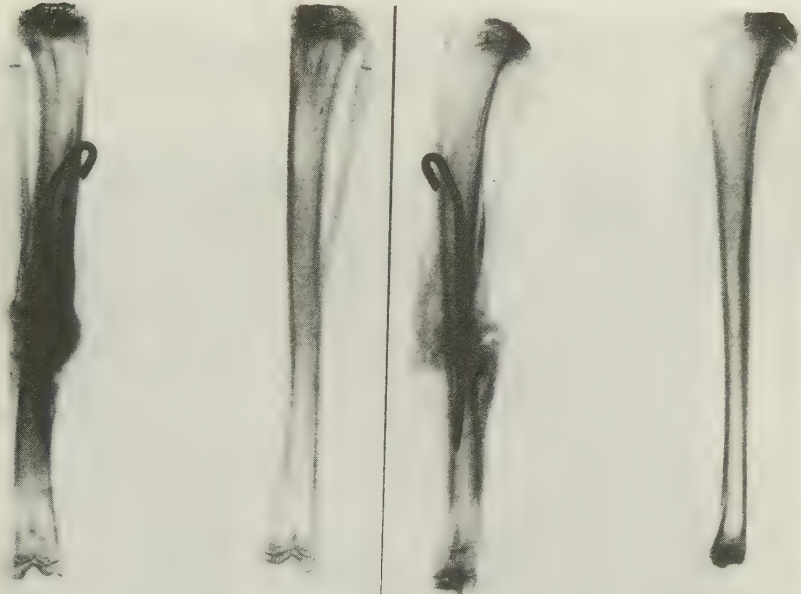


Abb. 9: Zustand 5 Wochen nach Leimung mit Glutin:
Der Frakturspalt ist noch deutlich sichtbar. In unmittelbarer Nähe der Bruchenden befindet sich eine spindelförmige periostale Reaktion, die wolkige Struktur hat. Insgesamt besteht aber der Eindruck einer gewissen Stabilisierung der Fraktur.

Histologischer Befund

Osteocyten sind fast bis an den Frakturspalt heran zu erkennen. An den Bruchenden zeigen sich gelegentlich Resorptionsvorgänge. Leimreste sind nicht nachweisbar. Die periostale Knochenneubildung ist sehr ausgeprägt; sie erreicht in allen drei Fällen die Dicke des Tibiaschaftes. Kallusgewebe hat sich auch

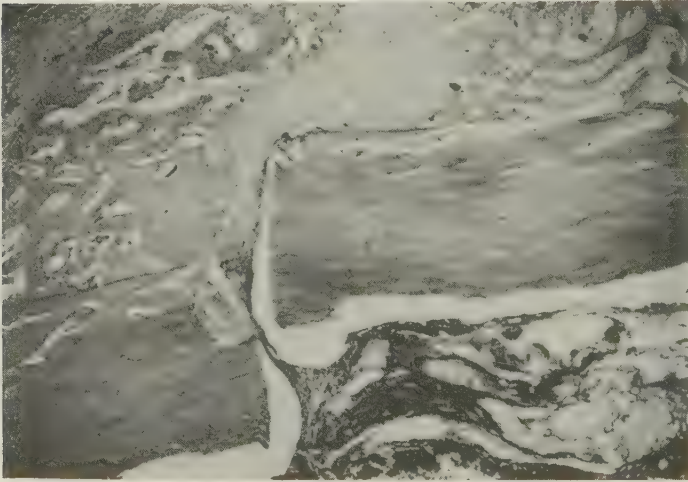


Abb. 10: (Glutin 5 Wochen)

Ausgeprägte periostale Kallusbildung unmittelbar an den Bruchenden (im Bild oben). In der Markhöhle (rechts unten) im Bereich des Frakturspaltes blaurotes amorphes Material ohne zelluläre Reaktion. Keine endostale Kallusbildung. An den Frakturrenden Resorptionsvorgänge neben reaktionslosen Bezirken. Die Spaltbildung zwischen Knochen und Markhöhlengewebe ist artifiziell. (HE, Vergrößerung 75fach)

in unmittelbarer Nähe des Frakturspaltes gebildet; es besteht überwiegend aus jungen Knochenbälkchen mit blasigen Osteocyten. Daneben findet sich aber auch Knorpelgewebe. Endostal ist nur in einem Fall eine stärkere Kallusbildung in Fraktur Nähe zu beobachten.

2. Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber

a. Einwöchige Versuchsdauer

Sektionsbefund

Keine der Frakturen ist fest. Die Operationswunden sind reizlos, die Wundhämatome gering. Die Fraktur ist in zwei Fällen von viel Bindegewebe umgeben, das sich schalenartig vom Knochen ablösen läßt und das mit den Sehnen und zum Teil auch mit der Muskulatur der Umgebung verklebt ist. Im dritten Fall hat sich nur wenig Bindegewebe gebildet. In der Nähe der Fraktur findet sich hierbei eine geringe Menge einer gelben, breiigen Masse (siehe bakteriologischer Untersuchungsbefund). In allen drei Fällen liegt bräunliche, sulzige, leicht vom Knochen abschlebbare Leimsubstanz in der Frakturgegend. Die Rush-Pins sitzen bei allen Tieren relativ fest.

Bakteriologischer Untersuchungsbefund

In zwei Fällen fand sich ein Wachstum von Sporenbildnern.

Röntgenbefund

Frakturenden und Bruchspalt sind reaktionslos. Die Frakturenden sind völlig glatt. In zwei Fällen zeigen sich streifige

Verdichtungen längs der Corticalis in den Weichteilen.



Abb. 11: Zustand 1 Woche nach Leimung mit GRA-Kleber:
Die Frakturrenden zeigen noch keine Reaktion; ebenso wie in Abb. 6 sind streifenförmige Verdichtungen längs der Corticalis zu sehen. Das distale Fragment ist um fast 90° rotiert.

Histologischer Befund

Osteocyten sind bis an die Frakturrenden heran zu erkennen. An den Frakturrenden zeigen sich keine Reaktionen. Leimreste sind nicht sicher nachweisbar.

b. Dreiwöchige Versuchsdauer

Sektionsbefund

Bei allen drei Frakturen sind passive Wackelbewegungen möglich. Die Operationswunden sind reizlos verheilt. Die Tibia ist von der Einschlagstelle des Rush-Pin an bis in die Mitte des distalen Drittels von bindegewebigem und knöchernem Kallus umgeben. In einem Fall finden sich in dem fraktur-nahen Gewebe und auf der Knochenoberfläche selbst 2 - 3 ccm einer gelben, breiigen Masse (siehe bakteriologischer Untersuchungsbefund). Das die Fraktur umgebende Gewebe ist in diesem Fall nicht verknöchert, lediglich proximal und distal der Fraktur liegt zum Teil verknöchertes Kallusgewebe vor. Der Haken des Rush-Pin ist bei allen Tieren zum Teil bindegewebig, zum Teil knöchern überdeckt. In zwei Fällen sitzt der Rush-Pin locker. Leimreste sind makroskopisch nicht zu erkennen.

Bakteriologischer Untersuchungsbefund

In zwei Fällen fand sich ein Wachstum von Sporenbildnern.

Röntgenbefund

Nur in einem Fall liegt eine achsengerechte Stellung vor. Die Frakturenden sind in allen drei Fällen völlig glatt. Längs der ganzen Diaphyse zeigen sich periostale Auflagerungen von geringer Dicke bis zur dreifachen Corticalisbreite, letzteres allerdings nur in einem Fall, bei dem das distale Bruchende durch eine zusätzlich Infrakturierung ca. 1 cm nach proximal verschoben ist. In der Nähe der Frakturenden sind die Reaktionen auffallend ge-

ring, wie z. B. in Abb. 12. In den zwei Fällen, in denen die bakteriologische Untersuchung ein Keimwachstum ergab, liegen Zeichen einer Ostitis vor.

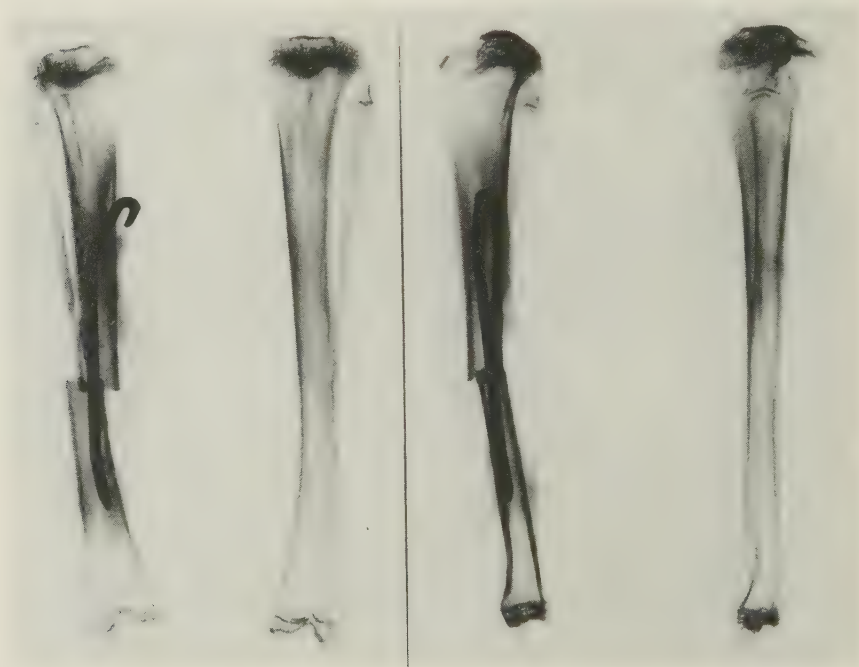


Abb. 12: Zustand 3 Wochen nach Leimung mit GRA-Kleber:

Auf der ap-Aufnahme zeigt sich eine Verschiebung des distalen Bruchendes um eine halbe Schaftbreite und eine Einstauchung der Bruchenden. Auf der seitlichen Aufnahme sieht man im proximalen Ende eine Fissur vom Spalt 2 cm nach proximal. Die Frakturenenden sind glatt. In der Nähe der Fraktur liegen keine sichtbaren periostalen Reaktionen. Nur 1 cm proximal des Spalts zeigt sich ähnlich wie im distalen Drittel eine vom Periost ausgehende schattige Zeichnung von etwa doppelter Corticalisbreite. Die Abriegelungsversuche des Periosts an der Außenseite der Corticalis gegenüber dem Weichteilmantel sind als Zeichen einer Ostitis zu deuten. (Jeweils rechts zum Vergleich die linke Tibia)

Histologischer Befund

Osteocyten sind bis an den Frakturspalt heran zu erkennen. Die Bruchenden sind in allen drei Fällen völlig glatt. In zwei Fällen liegen Leimreste vor den Bruchenden (Abb. 13). Vom Periost aus hat sich in unterschiedlicher Stärke Kallusgewebe gebildet, allerdings in keinem Fall in unmittelbarer Nähe der Frakturenenden; erst ca. 1/2 cm von den Frakturenenden entfernt findet sich eine periostale Kallusbildung. Eine Reaktion des Endosts ist nicht



Abb. 13: (GRA 3 Wochen)

Vor dem reaktionslosen Frakturende zum Teil noch anhaftende braunrote, körnige Leimreste. (HE, Vergrößerung 120fach)

nachweisbar. In den Markhöhlen liegt blaurotes amorphes Material ohne zelluläre Reaktion. In einem Fall findet sich in dem die Fraktur umgebenden Bindegewebe ein Abszeß.

c. Fünfwöchige Versuchsdauer

Sektionsbefund

Eine Fraktur ist klinisch fest. In den beiden anderen Fällen sind passive Wackelbewegungen der Fraktur möglich. Die Operationswunden sind gut verheilt. Die Frakturgegend ist mäßig bis stark durch bindegewebigen und knöchernen Kallus verdickt. Der Haken des Rush-Pin ist von Knochen und Bindegewebe überwachsen. Der Rush-Pin hat sich in einem Fall gelockert. In demselben Fall finden sich in Fraktur Nähe und in der Markhöhle ca. 2 ccm einer gelben, breiigen Masse (siehe bakteriologischer Untersuchungsbefund). Am Übergang vom mittleren zum distalen Tibiadrittel dieses Tieres ist der Knochen kolbig aufgetrieben und relativ weich. In einem Fall sind an den Frakturrenden braune, sulzige, leicht vom Knochen abschiebbare Leimreste zu erkennen.

Bakteriologischer Untersuchungsbefund

In einem Fall fand sich ein Wachstum von Sporenbildnern.

Röntgenbefund

In allen drei Fällen liegt eine mehr oder weniger starke Fehlstellung vor, meist eine dorsale Abknickung des distalen Fragments. In allen Fällen zeigt sich in Nähe des Frakturspalts keine von der Corticalis ausgehende Reaktion. Die Frakturrenden

sind glatt. Die periostale Reaktion hat wechselndes Ausmaß: sie reicht von geringen bis zu starken, überschießenden Auflagerungen. In zwei Fällen treten Zeichen einer chronischen Osteomyelitis auf: kolbig aufgetriebener Knochen, wolkig-

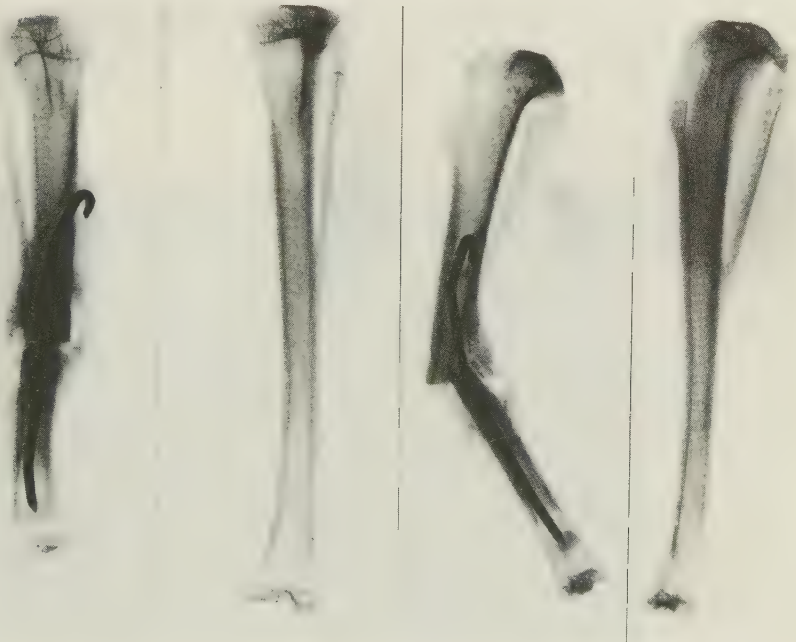


Abb. 14: Zustand 5 Wochen nach Leimung mit GRA-Kleber:
Es liegt eine starke Fehlstellung vor. Die Frakturenden erscheinen glatt. Von beiden Bruchstücken gehen periostale Auflagerungen aus, die aber den Frakturspalt noch nicht überbrücken. An der Spitze des Rush-Pin zeigt sich eine spangenförmige endostale Reaktion. (Jeweils rechts zum Vergleich die linke Tibia)

blasige Strukturen im Markraum, angenagte und verbreiterte Corticalis, wabig-squamöser Kallus ohne trabekuläre Zeichnung (vgl. aber bakteriologischen Untersuchungsbefund).

Histologischer Befund

Die Bruchenden sind reaktionslos und glatt. In einem Fall sind die fraktur-nahen Osteocytenhöhlen optisch leer. Leimreste sind nur in einem Fall nachweisbar. Die periostale Knochenneubildung erreicht in zwei Fällen die Breite des Schafts. Bei

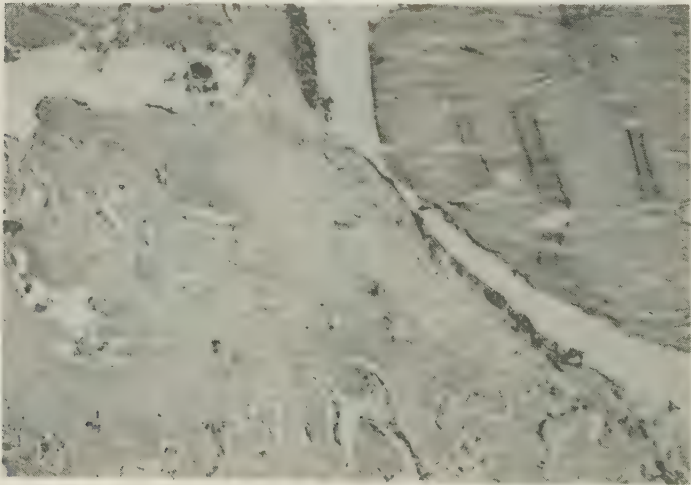


Abb. 15: (GRA 5 Wochen)

Reaktionsloses Frakturende (rechts oben) und periostale Kallusbildung (linke Bildhälfte). Diese geht nicht vom fraktur-nahen Periost aus. Vor dem Bruchende blaurotes amorphes Material (Bildmitte oben). Leimreste sind nicht nachweisbar. (HE, Vergrößerung 120fach)

einem Fall zeigt sich im Frakturbereich keine Periostreaktion; in der bakteriologischen Untersuchung werden Sporenbildner nachgewiesen, morphologische Kriterien für eine bakterielle Infektion finden sich aber nicht. In allen drei Fällen findet sich keine Periostreaktion direkt am Frakturende. Erst ca. 1/2 cm vom Bruchende entfernt ist eine periostale Kallusbildung zu erkennen. Dieser Befund liegt auch in dem Fall vor, in dem eine Kallusmanschette die Fraktur klinisch gefestigt hat. Eine endostale Kallusbildung ist nicht nachweisbar.

3. Histoacryl-Kleber

a. Einwöchige Versuchsdauer

Sektionsbefund

Keine der drei Frakturen ist fest. Die Operationswunden sind reizlos, die Wundhämatome gering. Die Fraktur ist von mäßig viel Bindegewebe umgeben, das zum Teil knorplig umgewandelt ist. In allen drei Fällen ist die blaue Leimsubstanz an den Frakturenden makroskopisch zu erkennen. Der Rush-Pin sitzt bei allen Tieren fest in der Markhöhle.

Bakteriologischer Untersuchungsbefund

In allen drei Fällen ohne Befund.

Röntgenbefund

Die Frakturenden sind glatt und reaktionslos. In zwei Fällen zeigen sich streifige Verdichtungen längs der Corticalis in den Weichteilen.



Abb. 16: Zustand 1 Woche nach Leimung mit Histoacryl:
Die Fraktur weist eine leichte Dislokation des distalen Fragments nach medial auf, gleichzeitig ist ein geringer Dorsalknick vorhanden. Neben der Corticalis zeigen sich wie in Abb. 6 und 11 streifenförmige Verdichtungen. (Jeweils rechts zum Vergleich die linke Tibia)

Histologischer Befund

Osteocyten sind bis an den Frakturspalt heran zu erkennen. Die Bruchenden zeigen keine Reaktion. Leimreste sind nicht nachweisbar (Vgl. histologische Befunde der 3. Woche).

b. Dreiwöchige Versuchsdauer

Sektionsbefund

Keine der Frakturen ist fest. Die Operationswunden sind reizlos verheilt. Die Frakturgegend ist durch bindegewebigen und knöchernen Kallus auf fast die doppelte Dicke des Schafts aufgetrieben. Die Oberfläche dieser Knochenneubildung ist unregelmäßig, porig und rauh. Der Haken des Rush-Pin ist von Bindegewebe und Knochen überdeckt. In einem Fall hat sich der Rush-Pin gelockert und ragt mit seinem Haken ca. 5 mm aus der Einschlagstelle heraus. In allen drei Fällen ist die blaue Leimsubstanz im Frakturspalt bzw. an den Fraktarenden zu erkennen.

Bakteriologischer Untersuchungsbefund

In allen drei Fällen ohne Befund.

Röntgenbefund

Die Frakturen stehen in der ap-Aufnahme achsengerecht, nur im seitlichen Strahlengang weisen sie in zwei Fällen einen dorsalen Knick auf. Die Fraktarenden erscheinen durch Kallusbildungen mit Ausnahme eines Falles nicht mehr ganz glatt. Längs der Diaphyse sind deutliche periostale Reaktionen zu sehen. Zum Teil zeigen sich auch beetartige wolkige Auswüchse und Anlagerungen. Die Reaktionen haben ihr Maximum in Nähe des Frakturspaltes. In allen drei Fällen deutet sich die Ausbildung eines Kolbenkallus an. Die periostal gelegenen Verdichtungen erreichen ein Ausmaß von annähernd Schaftbreite. Regelmäßig zeigen sich auch in unmittelbarer Nähe des Frakturspaltes periostale Verdichtungen.

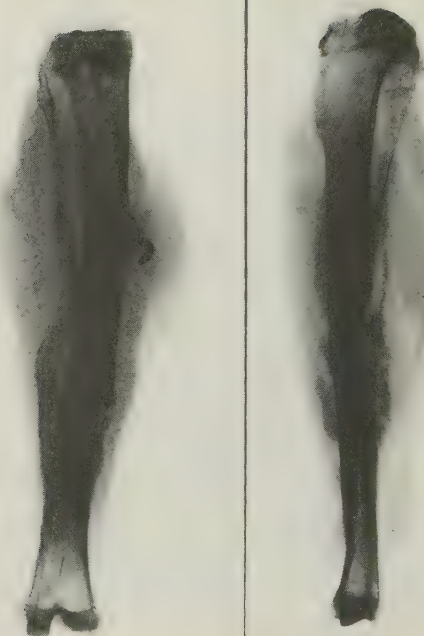


Abb. 17: Zustand 3 Wochen nach Leimung mit Histoacryl:
 In der ap-Aufnahme ist das distale Bruchende um eine Corticalisbreite nach lateral verschoben. Die Frakturenden sind relativ glatt. Die Periostreaktion, die ihr Maximum in Höhe der Fraktur hat, reicht vom Haken des Rush-Pin bis 2 cm oberhalb des Sprunggelenks, wobei die Reaktion auch vom Periost der Fibula ausgeht. Die periostale Reaktion ist beetartig, wolkig und uneinheitlich und beginnt den Frakturspalt zu überbrücken.

Histologischer Befund

Osteocyten sind bis auf eine schmale Zone am Frakturspalt zu erkennen. An den Frakturenenden zeigen sich Resorptionsvorgänge neben noch völlig reaktionslosen Bezirken. Vor diesen liegen

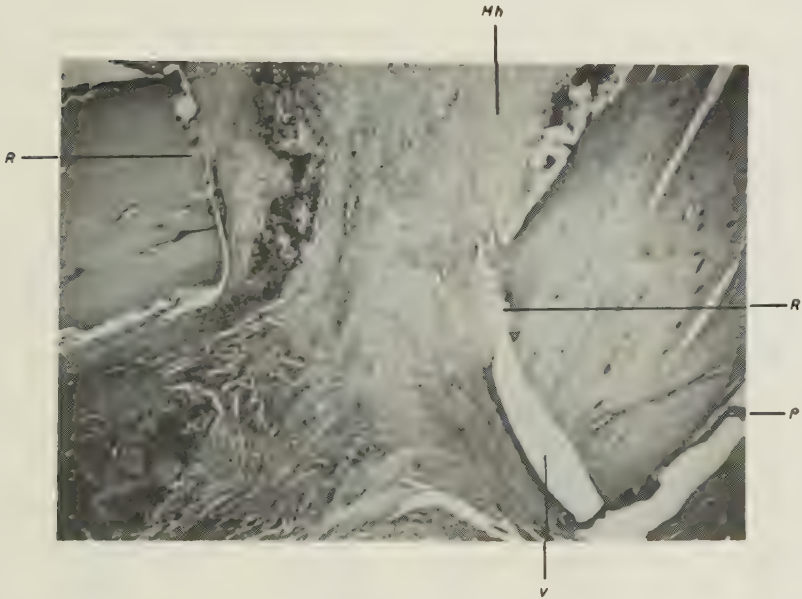


Abb. 18: (Histoacryl 3 Wochen)

Proximales und distales Frakturende mit relativ breitem Frakturspalt. Dieser ausgefüllt von faserreichem Bindegewebe. Die Markhöhle (Mh→) liegt oben, das Periost (P→) unten im Bild. Vor dem rechten Frakturende eine "Leimvakuole" (V→); das daran angrenzende Frakturende glatt und reaktionslos. Daneben an anderen Stellen Resorptionsvorgänge an den Frakturenenden (R→). Im Bindegewebe gelegentlich blaurotes amorphes Material (vor dem linken Frakturende und links unten). Die periostale Kallusbildung ist bei diesen beiden Frakturenenden in Spaltnähe ausnahmsweise gering. (HE, Vergr. 75fach)

in zwei Fällen "Vakuolen", in denen sich Histoacryl-Polymer befunden hat, das beim Färbevorgang herausgelöst wurde (Abb. 18). Auf der periostalen Seite findet sich in allen drei Fällen eine Kallusbildung, die in der Regel unmittelbar am Frakturende beginnt und fast Schaftdicke erreicht. In zwei Fällen wird dadurch eine vorwiegend aus Knorpel, aber auch aus jungen Knochenbälkchen bestehende periostale Kallusmanschette gebildet. Endostale hat sich in einem Fall neben Granulationsgewebe Knochen gebildet.

c. Fünfwöchige Versuchsdauer

Sektionsbefund

Alle drei Frakturen sind klinisch fest. Die Operationswunden sind reizlos verheilt. Die Frakturgegend ist durch knöchernen Kallus auf das eineinhalb-bis zweifache verdickt. Der Kallus hat eine unregelmäßige, porige und rauhe Oberfläche. Der Haken des Rush-Pin ist bindegewebig-knöchern umschlossen bzw. überdeckt. Bei allen drei Tieren finden sich im Frakturspalt bzw. an den Frakturenden blaue Leimreste. In allen Fällen sitzt der Rush-Pin fest.

Bakteriologischer Untersuchungsbefund

In allen drei Fällen ohne Befund.

Röntgenbefund

Die drei Frakturen stehen achsengerecht; bei zweien ist allerdings eine zentrale Einstauchung erfolgt. Die periostale Reaktion hat Spindelform; sie reicht vom proximalen Drittel bis ins dista-

le Drittel und erreicht ihre maximale Dicke in Höhe der Fraktur, wodurch der Schaft hier auf das Doppelte aufgetrieben ist. Die Kallusspindeln weisen eine beginnende oder schon deutlich sichtbare trabekuläre Zeichnung auf. Neben glatten Stellen an den Corticalisenden liegen auch solche, die Sprossungsvorgänge zeigen.

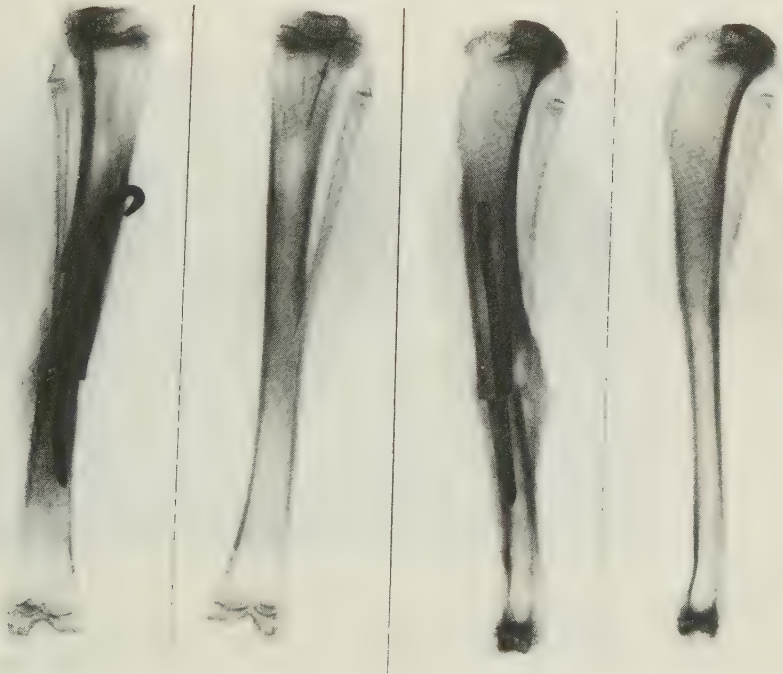


Abb. 19: Zustand 5 Wochen nach Leimung mit Histoacryl:
An den Frakturrenden Sprossungsvorgänge. Dorso-lateral
eine Kallusbrücke, die trabekuläre Zeichnung aufweist.
(Jeweils rechts zum Vergleich die linke Tibia)

Histologischer Befund

Die Osteocyten sind bis in die Nähe des Frakturspaltes vital. An den Stellen vor den Bruchenden, an denen Leim lag, sind ähnlich wie bei der 3-Wochen-Gruppe (Abb. 18) nur noch "Leimvakuolen" nachweisbar (Abb. 20). Die Bruchenden sind hier glatt.

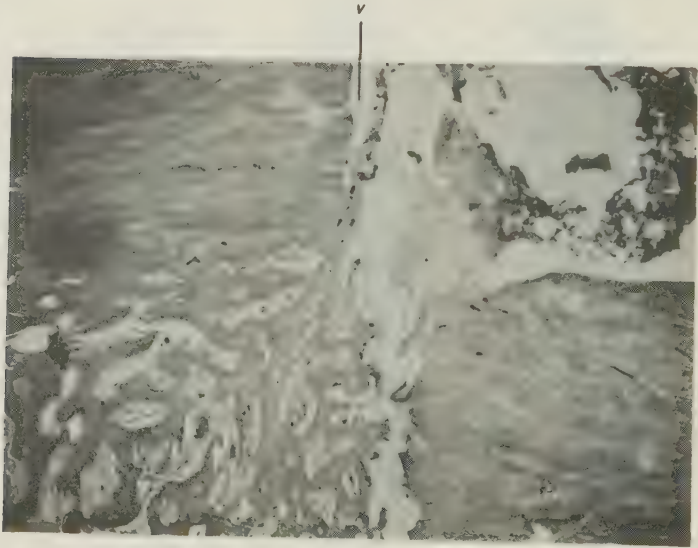


Abb. 20: (Histoacryl 5 Wochen)
 Proximales (links oben) und distales (rechts unten) Frakturende. Markhöhle rechts oben, periostale Knochenneubildung links unten. Vor dem proximalen Frakturende ist noch ein Teil einer "Leimvakuole" zu erkennen (V→). Die Frakturenenden zeigen eine feste knöcherne Verbindung, die allerdings bei der Aufarbeitung des Materials artifiziell gelöst wurde (Bildmitte unten). (HE, Vergrößerung 75fach)

An anderen Stellen zeigen sich zum Teil sehr ausgedehnte Resorptionsvorgänge und von den Fraktturenden ausgehende Knochengewebsneubildungen. Die starke periostale Reaktion setzt in allen Fällen direkt an den Fraktturenden ein und erreicht das zwei- bis dreifache der Schaftbreite. In drei Fällen hat sich eine stabile periostale Kallusbildung gebildet. Im Kallusgewebe befindet sich nur noch ein geringer Knorpelanteil. In zwei Fällen ist endostal eine Knochenneubildung zu sehen, die allerdings wesentlich schwächer ist als die periostale. Einmal ist eine vom Endost ausgehende Brückenbildung vorhanden.

DISKUSSION

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß die Klebefähigkeit der verwendeten Leimsubstanzen zu gering ist, um eine belastungsfähige Frakturklebung zu gewährleisten. Auch die zusätzlich Stabilisierung der Fraktur mit einem Rush-Pin konnte nicht verhindern, daß sich die Klebestelle bei Belastung löste. Bei allen Tieren, die eine oder drei Wochen nach der Operation untersucht wurden, waren die Bruchenden nicht mehr durch Leim fixiert. Bei den Tieren, deren Frakturen nach fünf Wochen klinisch fest waren, erfolgte die Stabilisierung durch Brückenkallus, also durch eine sekundäre Frakturheilung.

Vom Histoacryl war durch die Untersuchungen von BECK schon bekannt, daß eine belastungsstabile Leimung von Frakturen damit nicht möglich ist. BECK hat an Hunden Tibiafrakturen geklebt und diese zusätzlich mit Drahtcerclagen versorgt. In seinen Experimenten ließen sich zwar die Fragmente bis zur Ausheilung in ihrer Stellung halten, aber BECK schließt dennoch, daß die Stabilität nach Klebung zu gering ist. Bei Klebung an Leichenknochen fand BECK nämlich, daß die mechanische Festigkeit der Klebestelle bei Klebung mit Histoacryl nur $1/50$ der Festigkeit des nicht frakturierten lebenden Knochens beträgt. In unseren Experimenten hatten wir mit dem Histoacryl also einen Bezugspunkt, mit dem wir die Ergebnisse der beiden anderen Kleber vergleichen konnten.

Der Histoacryl-Kleber

Mit diesem Klebstoff ließen sich die Fragmente intraoperativ am besten fixieren. Bei den Sektionen nach einer Woche zeigte sich aber, daß sich die Klebstelle wieder gelöst hatte. Makroskopisch waren im Frakturspalt in allen Fällen Leimreste zu erkennen. Unter dem Mikroskop sind vor den Fraktarenden aber nur Vakuolen zu sehen (Abb. 18 und 20), da sich das Histoacryl-Polymer beim Färbevorgang herausgelöst hat. Es zeigt sich, daß das Histoacryl-Polymer nicht von Gewebe durchwachsen werden kann. Die Stellen des Frakturendes, die mit Leim bestrichen waren, sind reaktionslos (Abb. 18 und 20). An Stellen, an denen kein Leim liegt, weist der Knochen Ab- und Umbauvorgänge auf. Der Histoacryl-Kleber wird also von neugebildetem Gewebe umwachsen (Abb. 18). Dieselben Beobachtungen machten auch OLSSON und RIETZ in ihren Experimenten. Sie haben autologe Knochentransplantate mit einem Methylcyanoacrylat-Kleber in die Tibia eingeklebt. Dabei zeigte sich, daß der Leim nach 120 Tagen zwar von endostalen und periostalen Kallusbrücken umwachsen war, die Leimsubstanz selbst aber eine Barriere für das Gewebe darstellt und das Transplantat an dieser Stelle isoliert.

Die Kallusbildung ist bei der 5-Wochen-Gruppe am stärksten. Die Frakturen sind durch spindelförmige Kallusmanschetten klinisch fest geworden (Abb. 19). Der Kallus weist deutlich sichtbare trabekuläre Zeichnung auf. Bei der 3-Wochen-Gruppe ist die Kallusbildung naturgemäß geringer. Der gebildete Kallus ist auf

dem Röntgenbild beetartig-wolkig und uneinheitlich (Abb. 17). Die Knochenreaktionen scheinen überwiegend vom Periost auszugehen. Insgesamt zeigt sich das typische Bild einer sekundären Frakturheilung.

In dieser Gruppe ist es im Gegensatz zu den anderen postoperativ nie zu Infektionen gekommen. Vielleicht hängt dies mit der bakteriziden Wirkung von Histoacryl zusammen, von der HEISS, SCHMEISSNER und WEBER berichten.

Der Histoacryl-Kleber war durch die Abpackung in kleinen sterilen Kunststoffampullen leicht zu handhaben und zu applizieren. Allerdings polymerisierte er sofort, wenn er mit Gewebeflüssigkeit und Blut in Berührung kam, und nicht erst, wie die Herstellerfirma angibt, nach 10 Sekunden. Deshalb war es nötig, die Frakturrenden peinlichst trocken zu halten und nach der Applikation des Leims die Fraktur rasch und exakt zu adaptieren.

Der Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber

Nach einer Woche lag regelmäßig makroskopisch sichtbare braune, sulzige Leimsubstanz im Frakturspalt. Bei den später getöteten Tieren waren diese Leimreste nur in einem Fall vorhanden. Histologisch kann man in manchen Fällen braune, körnige Leimsubstanz in der Nähe der Fraktur oder an den Frakturrenden sehen (Abb. 13). Diese Braunfärbung des GRA-Klebers im HE-Präparat wurde auch von FIGISCH und GOTTLÖB beschrieben.

Sowohl histologisch als auch röntgenologisch ist auffällig, daß die periostale Kallusbildung nicht vom spaltnahen Periost

ausgeht (Abb. 12, 14 und 15), sondern von frakturferneren Periostanteilen. Obwohl der Leim nicht von Gewebe durchwachsen werden kann, lassen sich die weitreichenden reaktionslosen Bereiche an den Frakturenden durch diese Tatsache allein nicht befriedigend erklären. Denkbar wäre eine toxische Schädigung, die durch den dünnflüssigen und daher nicht gezielt applizierbaren Aldehyd verursacht wurde. Dies wurde an anderen Geweben von BRAUNWALD und LEMPERLE beschrieben. Insgesamt ist auch die gebildete Kallusmenge im Vergleich zu der Histoacryl-Gruppe zum gleichen Zeitpunkt geringer (Abb. 12 und 17).

Bemerkenswert ist, daß in der GRA-Gruppe die meisten Infektionen auftraten. Ob überhaupt und inwieweit man dies dem Klebstoff anlasten darf, muß hier ungeklärt bleiben, zumal auch in der Glutin-Gruppe in zwei Fällen Infektionen vorkamen.

Die Klebekraft des GRA-Klebers liegt deutlich unter der des Histoacryls. Es gelang intraoperativ nicht, die Bruchenden durch Klebung zu fixieren. Der Kleber erreichte lediglich eine gummiartige Konsistenz. Zudem war die Handhabung umständlicher, weil erstens die Gelatine-Resorcin-Komponente auf 40° C erwärmt werden mußte und zweitens der wasserklare dünnflüssige Aldehyd sich nur ungenau dosieren und applizieren ließ.

Der Glutin-Kleber

Makroskopisch waren zu keinem Zeitpunkt Leimreste zu erkennen. Im histologischen Präparat zeigen sich vor allem nach 5 Wochen Ab- und Umbauvorgänge an den Frakturenden neben reaktionslosen

Bereichen (Abb. 10). Vom Periost und weniger vom Endost ausgehende Kallusbildungen finden sich regelmäßig auch in unmittelbarer Spaltnähe (Abb. 10). Die Menge des gebildeten Kallus entspricht ungefähr der der Histoacryl-Gruppe zum gleichen Zeitpunkt. Allerdings hat der Kallus eine wolkige uneinheitliche Struktur. Es entsteht der Eindruck, als ginge die Knochenneubildung nicht immer vom Periost aus, sondern als fände sie auch "isoliert" in den knochenahen Weichteilen statt (Abb. 8). Auch bei der 5-Wochen-Gruppe weist der Kallus diese wolkige Struktur auf (Abb. 9) und zeigt nicht die trabekuläre Zeichnung wie die entsprechenden Bilder der Histoacryl-Gruppe (Abb. 19).

Aufgrund der vorliegenden Befunde wäre es durchaus denkbar, daß das Glutin auf das umliegende Gewebe im Sinne einer Förderung der Kallusbildung wirkt, jedoch könnte eine gültige Aussage erst nach entsprechenden Kontrollversuchen gemacht werden.

Insgesamt war die Klebekraft des Glutinklebers zu gering, um eine ausreichende Fixierung der Frakturenden zu gewährleisten. Es war intraoperativ nicht möglich, eine genügend feste Knochenverleimung zu erreichen, auch wenn man den Leim genügend lange Zeit abbinden ließ.

Es hat sich in unseren Versuchen gezeigt, daß die Klebefestigkeit keines der getesteten Kleber ausreicht, um eine genügend stabile Frakturverleimung zu erzielen. Es mußten die Nachteile der operativen Frakturbehandlung, wie ausgedehnte Knochenfreilegung

und Infektionsgefährdung, in Kauf genommen werden ohne die Stabilität zu erreichen, die man z. B. mit der Metallosteosynthese erhalten könnte. Auch eine eng begrenzte Indikation für Knochenleim wie BECK sie angibt, nämlich die exakte Wiederherstellung der anatomischen Form des Knochens, kann wegen der zu geringen Klebekraft für die von uns getesteten Kleber nicht gestellt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Über den derzeitigen Stand der Forschung über Knochenstruktur, Frakturheilung und Gewebekleber wird berichtet. Im Tierexperiment wird untersucht, ob eine Klebung von Frakturen möglich ist und ob die Klebstoffe die Frakturheilung beeinflussen.

Es kamen drei Klebstoffe zur Anwendung: ein Butylecyanoacrylat-Kleber, ein Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber und ein neu-entwickelter Kleber auf Glutin-Basis.

An insgesamt 27 Kaninchen wurden quere Osteotomien der Tibia geklebt. Nach ein-, drei- und fünfwöchiger Versuchsdauer wurden Röntgenbilder und histologische Schnitte der Frakturen angefertigt. Es hat sich gezeigt, daß mit keinem der drei Klebstoffe eine belastungsstabile Frakturleimung möglich ist. Während der Glutin- und der Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber selbst intraoperativ keine genügend feste Verklebung der Bruchenden ermöglichte, gelang es mit dem Butylcyanoacrylat-Kleber, die Frakturenden zu verkleben und zu fixieren, solange die Fraktur nicht belastet wurde.

Der Butylcyanoacrylat-Kleber kann nicht von Gewebe durchwachsen werden. Er stellt eine Barriere für das Gewebe dar. Die Bruchenden der mit Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber geklebten Frakturen waren auffällig reaktionslos. Es ist denkbar, daß der Grund dafür eine toxische Schädigung der Frakturenden durch den Aldehyd ist. Die Knochenneubildung wurde durch den Glutin-Kleber nicht behindert. Die Befunde sprechen sogar eher für eine Förderung der Kallusbildung.

Insgesamt hat sich gezeigt, daß diese Art der operativen Frakturbehandlung derzeit noch anderen operativen Verfahren wie z. B. der Metallosteosynthese unterlegen ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- ALLGÖWER, M.: Osteosynthese und primäre Knochenbruchheilung.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 308 (1964), 423
- ALLGÖWER, M.; PERREN, S.; RÜEDI, Th.: Biophysikalische Aspekte der normalen und der heilenden Knochencorticalis.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 328 (1971), 109
- BASSETT, L.: Current Concepts of Bone Formation.
J. Bone Jt. Surg. 44 A (1962), 1217
- BECK, H.: Kunststoffklebung mit Cyanoacrylaten an Sehnen und Knochen.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 316 (1966), 563
- BEDACHT, R.: Knochenbruchbehandlung und Knochenbruchheilung.
Fortschr. Med. 89 (1971), 407
- BENNETT, G.A.: Bones.
In: W.A.D. ANDERSON: Pathologie, St. Louis, Mosby Comp. (1966), 1290
- BIRCHER, J.; NIGST, H.: Erfahrungen mit Araldit im Tierexperiment.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 304 (1963), 930
- BLOCK, W.: Die normale und gestörte Knochenbruchheilung.
Neue Deutsche Chirurgie 62, Enke-Verl., Stuttgart 1940
- BRAUNWALD, N.S.; GAY, W.; TATOOLES, C.J.: Evaluation of Crosslinked Gelatin as a Tissue Adhesive and Hemostatic Agent: An Experimental Study.
Surgery 59 (1966), 1024
- BROWNSTEIN, P.; WOLFARTH, C.; MATSUMOTO, T.: Tensile Strength of Isobutyl Cyanoacrylate Tissue Adhesive.
American Surgeon 37: 6 (1971)

- BÜRKLE de la CAMP, H.: Stellungnahme zu: Herrmann, K.:
Die therapeutischen Ergebnisse zweier
Fälle mit Kunststoffbehandlung von
Frakturen des wachsenden Knochens
nach Ablauf von fünf Jahren.
Zbl. Chir. 88 (1963), 1262
- CONTZEN, H.: Begründete Anwendungsmöglichkeiten
für klebende Autopolymerisate.
Lagenbecks Arch. klin. Chir. 316
(1966), 560
- CONTZEN, H.: Der derzeitige Stand der Gewebevereini-
gung durch klebende Autopolymerisate.
Med. Mitt. Melsungen 42 (1968), 7
- DANCKWARDT-LILLIESTRÖM, G.; LORENZI, G.L.; OLERUD, S.:
Intramedullary Nailing after Reaming.
An Investigation on the Healing Process
in Osteotomized Rabbit Tibias.
Acta orthop. Scand. Suppl. 134 (1970)
- DROMPP, B.W.: Chemical Osteosynthesis of Fractures
and Nonunions of the Shafts of long
Bones of the lower Extremity.
Am. J. Surg. 99 (1960), 733
- DÜRR, W.: Knochenzement und Frakturheilung.
Hefte Unfallheilkunde 107, 255
- DUTTON, J.; YATES, P.O.: An Experimental Study of the Effects
of a Plastic Adhesive; Methyl-2-Cyano-
acrylate Monomer in Various Tissues.
J. Neurosurg. 24 (1966), 876
- FAUL, P.: Untersuchungen zum Ersatz der chirurg-
ischen Naht durch Kleben (Butyl-
Cyanoacrylat)
Med. Diss. München 1966
- FLEISCH, H.: Physiologie und Biochemie der
Knochenbildung.
Klin. Wschr. 44 (1966), 360
- FRANK, R.: Frakturenbehandlung mit dem Rush-Pin.
Zbl. Chir. 90 (1965), 1742
- FUCHS, G.: Die Behandlung der Vorderarmschaftbrü-
che nach Rush.
Hefte Unfallheilkunde 89 (1965), 26
- GANZ, R.; BRENNWALD, J.; HUNTER, W.; PERREN, S.:
The Recovery of Medullary Circulation
after Osteotomie and Internal Fixation
of the Rabbit Tibia.
Europ. Surg. Res. 2 (1970), 106

- GEISER, M.: Zur Pathophysiologie der Frakturheilung. Die Frakturheilung im Röhrenknochen bei genau adaptierten Fragmenten. Eine experimentelle Studie an der unteren Hälfte der Kaninchentibia. Arch. orthop. Unfallchir. 51 (1959) 201
- GIBEL, W.; GUMMEL, H.: Über die gegenwärtigen Möglichkeiten einer Anwendung von Klebstoffen in der Chirurgie. Dtsch. Ges.-wesen 23 (1968), 571
- GLIMCHER, M.J.; KRANE, S.M.: Studies of the Interactions of Collagen and Phosphate. The Nature of Inorganic Orthophosphate Binding. In: McLean; Lacroix; Budy: Radioisotopes and Bone. Oxford: Blackwell Sci. Pub. 1962
- GOTTLÖB, R.; BLÜMEL, G.: Über Gefäßwandveränderungen nach Einwirken von Alkylcyanoacrylat-Klebern. Langenbecks Arch. klin. Chir. 317 (1967), 160
- GOTTLÖB, R.; BLÜMEL, G.; PIGISCH, E.: Erfahrungen mit der Klebstoffanastomose und vergleichende Untersuchungen über die Toxizität eines GRF-Klebers und eines Cyanoacrylates. Kunststoffe in der Chirurgie; Symposium Innsbruck, Febr. 1969, S. 149
- HÄRING, R.: Gewebekleber in der Thorax- und Bauchchirurgie. Med. Mitt. Melsungen 42, (1968), 29
- HEALEY, J.E. et al.: Experiences with Plastic Adhesive in the Nonsuture Repair of Body Tissues. Am. J. Surg. 109 (1965), 416
- HEDRI, A.: Ein neues Prinzip der Osteosynthese. Arch. klin. Chir. 167 (1931), 145
- HEISS, W.: Gewebeklebstoffe; Applikation, Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten. Med. Mitt. Melsungen 42 (1968), 11

- HEISS, W.; DAUM, R.: Zur Blutstillung an parenchymatösen Organen durch Gewebeklebstoff.
Pädiat. Prax. 10 (1971), 605
- HEISS, W.; FAUL, P.; PICHLMAIER, H.: Nahtlose Testhautverpflanzung mit einem neuartigen Gewebeklebstoff.
Z. Immunitätsforsch. 129, (1965), 288
- HEISS, W.; GUTHY, E.; BECKER, H.: Experimentelle Untersuchungen zum Ersatz der chirurgischen Naht durch Klebstoff.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 308 (1964), 793
- HEISS, W.; GUTHY, E.; FAUL, P.: Vergleichende Untersuchungen zur Reißfestigkeit mit Klebstoffen verschlossener Wunden.
Symposium Klebstoffe in der Chirurgie, Wien. Med. Akad., Wien 1967 (Vortrag)
- HEISS, W.; SANGUINETTI, F.; MESSMER, K.: Experimentelle Untersuchungen zur nahtlosen Bronchusstumpfversorgung.
Thoraxchir. u. vaskuläre Chir. 12 (1964/65), 202
- HELLNER, H.: Frakturen und Luxationen.
Lehrbuch der Chirurgie, Thieme-Verl., Stuttgart 1970, 766
- HERRMANN, K.: Die therapeutischen Ergebnisse zweier Fälle mit Kunststoffbehandlung von Frakturen des wachsenden Knochens nach Ablauf von fünf Jahren.
Zbl. Chir. 88 (1963), 1258
- HERRMANN, L.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frakturheilung bei unterschiedlichem Behandlungsmodus.
Acta biol. med. Ger. 20 (1968), 845
- HÖVELS, O.: Stoffwechsel des Knochens.
In: SCHMIDT-OPITZ: Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 6, S. 43, Springer-Verl., Heidelberg 1967
- HUTZSCHENREUTER, P.; PERREN, S.; STEINEMANN, S.: Some Effects of Rigidity of Internal Fixation on the Healing Pattern of Osteotomies.
Injury 1 (1969), 77

- KAISER, E.; STOCKINGER, L.: Morphologie und Biochemie des Bindegewebes.
Mchn. Med. Wschr. 113 (1971), 321
- KROMPECHER, S.: Die Knochenbildung.
Fischer Verl., Jena 1937
- KÜNTSCHER, G.: Das Kallusproblem.
Enke Verl., Stuttgart 1970
- LEEMANN, R.A.; JENNY, M.: Tierexperimentelle Erfahrungen mit "Ostamer" zur Frakturheilung.
Helv. chir. Acta 31 (1961), 484
- LEHMAN, R.A.W.; HAYES, G.J.; LEONHARD, F.: Toxicity of Alkyl-2-Cyanoacrylates.
I. Peripheral Nerve.
Arch. Surg. 93 (1966), 441
- LEHMAN, R.A.W.; WEST, R.L.; LEONHARD, F.: Toxicity of Alkyl-2-Cyanoacrylates.
II. Bacterial Growth.
Arch. Surg. 93 (1966), 447
- LEMPERLE, G.; KÖHNLEIN, H.; LINDENMAIER, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen mit einem neuen Gelatine-Resorcin-Formaldehyd-Klebstoff.
Klebstoffe in der Chirurgie.
Internationales Symposium Wien 1967.
Verl. der Wiener Med. Akademie,
Wien, 1968, S. 21
- LICK, R.; BRÜCKNER, W.; DIETRICH, K.: Zum nahtlosen Wundverschluß durch Kleben. Histomorphologische Befunde.
Med. Klinik 62 (1967), 321
- LIGHTERMAN, I.; FARRELL, J.J.: Treatment of Experimentally Induced Mandibular Fractures with Plastic Polymers.
Surg. Forum 13 (1962), 466
- MACCOOMB, R.K.; HOLLENBERG, C.; ZINGG, W.: Polyurethane Foam (Ostamer): its Use in Experimental Animals and in the Investigation of Tissue Reactions.
Surg. Forum 11 (1960), 454
- MANDARINO, M.P.: The Use of Polyurethane Polymer (Ostamer) in Fractured and Diseased Bone.
Surg. Clin. N. Amer. 40 (1960), 243

- MATSUMOTO, T.; PANI, K.; HEISTERKAMP, C.; HAMIT, H.:
Comparative Study of Cyanoacrylate
and Cross-Linked Gelatin Compound in
Hemostasis of Anticoagulated Wound.
Military Medicine 134, No.2, (1969), 98
- MAURATH, J.; KÖBLER, H.; CHRIST, H.:
Kritische Betrachtungen zur Osteosyn-
these mit dem Rush-Pin bei Schaft-
frakturen.
Arch. orthop. Unfallchir. 54 (1962), 347
- McLEAN, F.C.; URIST, M.R.: Bone. An Introduction to the Physio-
logy of Skeletal Tissue.
Chicago University Press, 1961
- MÜLLER, M.E.:
Ostamer und Palacos in der Knochen-
chirurgie.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 304
(1963), 934
- MÜLLER, M.E.; ALLGÖWER, M.; WILLENEGGER, H.:
Technik der operativen Knochenbruchbehan-
dlung.
Springer, Heidelberg 1963
- MÜNZENBERG, K.J.:
Die Bedeutung der Matrix, insbesondere
des Kollagens, bei Knochentransplanta-
tionen.
Arch. orthop. Unfallchir. 64 (1968), 111
- NELSON, R.A.; BANITT, E.; KOAM, D.; HARRINGTON, J.; ROBERTSON, J.;
BUELOW, J.S.:
A new Fluoroalkyl Cyanoacrylate
Surgical Adhesive.
Arch. Surg. 100 (1970), 295
- NEUMAN, W.F.; NEUMAN, M.W.: The Chemical Dynamics of Bone
Mineral.
University of Chicago Press 1958
- NIGST, H.; WAGENER, H.; BIRCHER, J.; ZUPPINGER, P.:
Industrielle Gießharze in der Knochen-
chirurgie.
Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 658
- OLSSON, S.T.; RIETZ, K.: Polymer Osteosynthesis; An Experimental
Study with Methyl-2-Cyanoacrylate in
Bone Grafting.
Acta chir. Scand. Suppl. 367, (1966)
- PANI, K.; GLADIEUX, G.; KULKARNI, R.; BRANDES, G.; LEONARD, F.:
The Degradation of n-Butyl Alpha Cyano-
acrylate Tissue Adhesive.
Surgery 63 (1968), 481

- PERREN, S.; HUGGLER, A.; RUSSENBERGER, A.; ALLGÖWER, M.;
MATHYS, R.; SCHENK, R.; WILLEN-
EGGER, H.; MÜLLER, M.E.:
The Reaction of Cortical Bone to
Compression.
Acta orthop. Scand. Suppl. 125
(1969), 17
- PFEIFFER, W.: Kleben von Körpergewebe. Notizen vom
ersten internationalen Symposium über
Klebstoffe in der Chirurgie.
Ärztli. Praxis 19 (1967), 3238
- FIGISCH, E.; GOTTLÖB, R.: Vergleichende Untersuchungen zur
Histiotoxizität eines Butyl-2-Zyano-
akrylates und eines GRF-Klebers.
Z. Exper. Chirurgie 3 (1970), 243
- QUIGLEY, Th.B.: The Present Status of Plastic Polymers
in Fracture Treatment.
Surg. Gynec. Obstetrics (June 1962)
- RAHN, B.; GALLINARO, P.; BALTENSBERGER, A.; PERREN, S.:
Primary Bone Healing. An Experimental
Study in the Rabbit.
J. Bone Jt. Surg. (Am.), June 1971
- REDLER, J.: Chemical Osteosynthesis.
Am. J. Surg. 99 (1960), 730
- REYNOLDS, R.C.; FASSETT, D.W.; ASTILL, B.D.; CASARETT, L.J.:
Absorption of Methyl-2-Cyanoacrylate-
2-¹⁴C from full Thickness Skin incisi-
ons in the Guinea Pig and its Fate
in vivo.
J. Surg. Res. 6 (1960), 132
- RÜEDI, Th. P.; ANDREW, C.; BASSETT, L.:
Repair and Remodelling in Millipore
Isolated Defects in Cortical Bone.
Acta anat. (Basel) 68 (1967), 509
- RUSH, L.V.: Atlas der intramedullären Fraktur-
fixation nach Rush.
Joh.-Ambrosius-Barth-Verl., München 1957
- SANDRITTER, W.: Histopathologie.
Schattauer Verl., Stuttgart, 3. Aufl. 1968
- SIEGMUND u. DULCE : zit. bei HÖVELS

- SCHENK, R.; WILLENEGGER, H.: Zum histologischen Bild der sogenannten Primärheilung der Knochenkompakta nach experimentellen Osteotomien am Hund.
Experienta 19 (1963), 593
- SCHEUBA, G.: Die Osteosyntnese mit dem Kunstharz Palacos.
Chirurg 37 (1966), 506
- SCHEUBA, G.: Zur Osteosynthese pathologischer Frakturen mit Palacos.
Zbl. Chir. 91, 464
- SCHMEIBNER, H.; WEBER, H.-J.: Bakteriologische Untersuchungen über Histoacryl als direktes Pulpa-Überkappungsmittel.
Dtsch. Zahnärztl. Z. 26 (1971), 285
- SCHÖNBACH, G.: Verzögerte Knochenbruchheilung nach Klebung. (Aussprache).
Langenbecks Arch. klin. Chir. 316 (1966), 572
- SOLHEIM, K.: Biophysical and Biochemical Studies of Healing Fractures. With Special Reference to the Glycosaminoglycans.
Med. Diss. Uppsala, 1966
- STRICKER, H.: Der monomere Cyanoacrylsäurebutylester, seine polymerisationskinetische Charakterisierung und die Entwicklung eines Präparates zur chirurgischen Wundklebung.
Arch. Pharm. 300 (1967), 289
- THOMPSON, F.R.; SEZGIN, A.: An Ostamer Study in Rabbits Leading to its Use or Misuse in Humans.
J. Bone Surg. 42A (1960), 877
- VAHLENSIECK, W.: Zur Klebemethode bei Hypospadioperationen.
Verhandl. Dtsch. Ges. f. Urologie Springer Verl., Heidelberg 1971, 337
- VARMA, B.P.; METHA, S.H.: Fracture Healing with Intra Medullary Nail Fixation of the Long Bones.
Acta orthop. Scand. 38 (1967), 419
- VITALI, H.P.: Die biologischen Grundlagen der Knochentransplantation.
Zschr. Orthop. 99 (1965), 146

- WILLENEGGER, H.; PERREN S.; SCHENK, R.:
Knochenregeneration und Transplantation. Primäre und sekundäre Knochenbruchheilung.
Chirurg 42 (1971), 241
- WILLENEGGER, H.; SCHENK, R.; BANDI, W.:
Die Anwendung von Leimsubstanzen in der Knochenchirurgie.
Med. Mitt. Melsungen 37 (1963), 2487
- WOODWARD, S.C.; HERRMANN, J.B.; CAMERON, J.L.; BRANDES, G.;
PULASKI, E.J.; LEONARD, F.:
Histiototoxicity of Cyanoacrylate Tissue Adhesive in the Rat.
Ann. Surg. 162 (1965), 113
- ZINGG, W.:
Zur Frakturenbehandlung mit "Knochenleim".
Schweiz. med. Wschr. 90 (1960), 1016

DANKSAGUNG

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Privatdozent Dr. R. Bedacht.

Herrn Professor Dr. Dr. R. Zenker, dem Direktor der Chirurgischen Klinik der Universität München, gilt mein Dank dafür, daß ich an seiner Klinik experimentell arbeiten konnte.

Herr Professor Dr. A. Schauer und sein Assistent, Herr Dr. E. Kunze, waren mir bei der Auswertung der histologischen Präparate, Herr Obermedizinalrat Dr. M. Wilhelm bei der Beurteilung der Röntgenbilder behilflich. Bei ihnen möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken.

Bei der Herstellung der Gewebsschnitte haben mich Fräulein R. Calvoer, Frau R. Polt und Fräulein H. Vondracek stets hilfsbereit und freundlich unterstützt. Die Röntgenbilder wurden von der Röntgenabteilung der Chirurgischen Universitätsklinik angefertigt. Frau J. Kiefel und Frau H. Kuprian in der Dermatologischen Universitätsklinik haben die bakteriologischen Untersuchungen durchgeführt. Herrn Wießner danke ich für die Pflege der Versuchstiere und für seine große Hilfsbereitschaft.

Für die Überlassung der Klebstoffe danke ich Herrn Dr. A. Dietl, München, und der Firma B. Braun, Melsungen.

Meinem Studienfreund, Herrn Dr. G. Buess, herzlichen Dank für die vielen Anregungen und für seine Assistenz bei den Operationen.

Auch allen nicht genannten Personen, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben, danke ich natürlich recht herzlich.

LEBENS LAUF

Am 8. Juni 1947 wurde ich als drittes Kind des Alfred Dinkelacker, Kaufmann, und seiner Ehefrau Helene, geb. Klotz, in Nagold, Kreis Calw, geboren.

Im Herbst 1966 legte ich am Goldberg-Gymnasium in Sindelfingen die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1967 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Hier legte ich nach zwei vorklinischen Semestern am 29.4.1968 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach weiteren drei vorklinischen Semestern am 30.9.1969 die Ärztliche Vorprüfung ab. Die klinischen Semester, vom Wintersemester 1969/70 bis Wintersemester 1972/73 studierte ich ohne Unterbrechung ebenfalls in München.

Zur Zeit stehe ich im Medizinischen Staatsexamen.

München, im April 1973

Joachim Dinkelacker

